

Studien zur enantioselektiven Totalsynthese der Cylindricine H und I



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von


Dipl.-Ing. Frank Michael Gerstmann

aus Frankfurt am Main

Referent	:	Prof. Dr. M. Reggelin
Korreferent	:	Prof. Dr. B. Schmidt
Tag der Einreichung	:	21. Mai 2013
Tag der mündlichen Prüfung	:	15. Juli 2013

Darmstadt 2013

D17

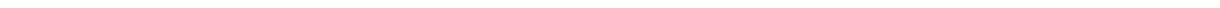


Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Michael Reggelin am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit November 2007 durchgeführt.

*„Tue es oder tue es nicht.
Es gibt kein Versuchen.“*
Yoda
Krieg der Sterne, 1977



Für meine Familie.



Danksagung

An erster Stelle danke ich *Prof. Dr. Michael Reggelin* für die hervorragende Betreuung eines hoch abwechslungsreichen Themengebietes. Sein mir entgegengebrachtes Vertrauen, seine mir gewährte Freiheit bei der eigenständigen Durchführung sowie seine ungebrochene Unterstützung während der Promotion und darüber hinaus haben zur Entstehung dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Bei allen ehemaligen und aktuellen Arbeitskreiskollegen möchte ich mich an dieser Stelle für die angenehme, kollegiale und produktive Arbeitsatmosphäre bedanken. In einem solchen sozial geprägten Arbeitsumfeld war es mir stets ein Vergnügen, Teil des *AK Reggelin* zu sein und auch so manche Schlacht in der Lehre geschlagen zu haben.

Besonders danken möchte ich meinem Labornachbarn *Oliver Müller*. Mit seinem einzigartigen schwazen Humor und seiner erfrischenden Ehrlichkeit war dieser in mancher Hinsicht Leidensgenosse im Geiste ein unverzichtbarer Motivationsmotor in vielen Dingen. Oli, du bist super! Tausend Dank für diese unvergessliche Zeit!

Außerdem möchte ich allen (Ex)-Laborkollegen aus 550, *Jan-Phillipp Kaiser*, *Volker Spohr*, *Christian Mehler* und *Julia Fuchs*, die mit mir zusammen in die Tiefen der Sulfoximinchemie hinabgestiegen sind, für ihre immer hilfsbereite und freundliche Art bedanken.

Darüber hinaus danke ich *Johannes Scholz*, *Jakob Schilling* und *Vibeke Petersen* für inspirierende wissenschaftliche Diskussionen und dafür, dass wir neben unserem gemeinsamen Studium auch die Promotionszeit teilen durften.

Ich danke meinen Hauptvertiefern *Alexis Krupp*, *Persefoni Thomopoulou*, *Tobias Wiesner*, *Christoph Scholz* sowie *Thomas Kerl* im Rahmen seiner Bachelorarbeit, deren Betreuung mir immer viel Freude gemacht hat, für unzählige Präparate und querdenkenden innovativen Input.

Arbeitskreisübergreifend danke ich *Mascha Jäkel* vom *AK Helmchen* für die freundliche Einführung in die Welt der Ir-katalysierten AAA und so manchen speziellen Liganden. Außerdem möchte ich dem *AK Plenio* für die Bereitstellung verschiedener Metathesekatalysatoren und interessante Diskussionen danken.

Danke an die Analytik- und Serviceabteilungen des *Clemens Schöpf-Instituts* und des *AK Reggelin* für die Aufnahme zahlreicher NMR- (*Frau Jungk* und *Herr Runzheimer*) und MS-Spektren (*Frau Rudolph* und *Frau Sahinalp*), die Bearbeitung von Elementaranalysen und Kristallstrukturanalysen (*Frau Foro*) sowie von Drehwerten, HPLC und MPLC-Proben (*Philipp Czechowski*, *Ulrike Rosenträger*).

PD Dr. Reinhard Meusinger und *PD Dr. Stefan Immel* danke ich für die Hilfestellung so mancher NMR-spektroskopischer Probleme, für wertvollen wissenschaftlichen Austausch und für unzählige zeitaufwendige Initiativen, die den *AK Reggelin* so unvergleichbar und vielseitig machen.

Danken möchte ich *Johannes Scholz* und *Tobias Wiesner* für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit.

Andi, *André*, *Christian*, *Sven* und vor allem *Sebastian* danke ich für eine vitalisierende und wohltuende Zeit außerhalb der Chemie nach so manchen arbeitsreichen Tagen.

In ganz besonderer Weise bedanke ich mich bei meiner Familie. Meinen *Eltern* sowie meinem Bruder *Holger* danke ich für ihre aufopferungsvolle Unterstützung während des Studiums und der Promotion sowie in allen weiteren Lebenslagen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Naturstoffklasse der Cylindricine	1
1.1	Alkaloide aus marinen Seescheiden	2
2	Stand der Forschung	8
2.1	Überblick bereits beschriebener Cylindricinsynthesen	8
2.2	Synthetische Zugänge zu [5.6.6]-tricyclischen Grundgerüsten	15
2.3	Synthetische Zugänge zum enantioselektiven Aufbau von 1-Azabicyclen	17
2.4	Darstellung von enantiomerenreinen hochsubstituierten 1-Azadecalinen nach <i>M. Reggelin</i>	18
2.4.1	Retrosynthese von Aza(poly)cyclen nach <i>M. Reggelin</i>	21
2.4.2	Synthese der enantiomerenreinen cyclischen Sulfonylimide	22
2.4.3	Darstellung von enantiomerenreinen 2-Alkenylsulfoximinen	25
2.4.4	Stereoselektive γ -Hydroxyalkylierung von 2-Alkenylsulfoximinen	30
2.4.5	Diastereoselektive Cyclisierung zu Aza(poly)cyclen	34
2.4.6	Desulfurierungsmethoden von Sulfoximinen	39
3	Aufgabenstellung	50
4	Auftaktsynthesen der Retrosynthesestrategien A1 und Entwicklung der Strategien B1 und A2	53
4.1	Darstellung der Vorläuferverbindung Cyclohex-2-enylsulfoximin 110	54
4.2	Untersuchungen zur asymmetrischen Aza-Michael-Addition zum Aufbau des β -Aminoaldehyds 233	55
4.2.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	57
4.2.2	Experimentelle Untersuchungen zur asymmetrischen Aza-Michael-Addition	63
4.2.3	Weitere Umsetzungen des Aldehyds 287 und Entwicklung der Synthesestrategie B1	74
4.2.4	Umsetzungen der Succinimidoyl- 281 und Phthalimidoyl- <i>rac</i> -251 substituierten Aldehyde und Entwicklung der Synthesestrategie A2	76

5	Iridium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierung zum Aufbau des β-Aminoaldehyds gemäß Strategie A2	81
5.1	Theoretischer Einschub zur Iridium-katalysierten asymmetrischen allylischen Aminierung (AAA)	81
5.2	Synthese der Ausgangsverbindungen und Katalysatoren der AAA	83
5.2.1	Synthese der Iridium-Komplexe	83
5.2.2	Synthese der Phosphoramiditliganden 316-(<i>R</i>) und 316-(<i>S</i>)	86
5.2.3	Synthese der <i>E</i> -Allylsubstrate	86
5.3	Intermolekulare Ir-katalysierte AAA mit α -verzweigten Aminen nach Strategie A2	90
5.3.1	Erste Studien zur AAA mit α -verzweigten Aminen	90
5.3.2	Iridium-katalysierte AAA mit Amin <i>rac</i> -311 als Nukleophil	95
5.4	Synthese des enantiomerenreinen Amins 311	100
5.5	Enantiomerenreine Synthese des Aldehyds 381	102
6	Aufbau des tricyclischen Cylindricingrundkörpers unter Entwicklung der Strategie B2	108
6.1	Stereoselektive Synthese des bicyclischen Sulfoximins 237	109
6.2	Schutzgruppenchemie am Azadecalin 237 und Auxiliärabspaltung	111
6.3	Studien zur Ringschlussmetathese des Diens 405	121
7	Zusammenfassung und Ausblick	132
8	Experimenteller Teil	142
8.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	142
8.2	Darstellung von Reagenzien	146
8.2.1	2- <i>iso</i> -Propylmagnesiumiodid 439	146
8.2.2	2-Benzoyloxy-1-methylpyridiniumtriflat 272	146
8.2.3	Darstellung von etherischer HCl	147
8.2.4	Darstellung von Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamin (LDA)	147
8.2.5	Darstellung von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) 440	148

8.2.6	Darstellung von Dess-Martin-Periodinan (DMP) 441	148
8.2.7	Synthese des O, O'-[(<i>R</i>)-1,1'-Dinaphthyl-2,2'-diyl]- <i>N,N</i> -bis[bis[(<i>R,R</i>)-1-phenyl-ethyl]phosphoramidits 316-(<i>R</i>)	149
8.2.8	Synthese des O, O'-[(<i>S</i>)-1,1'-Dinaphthyl-2,2'-diyl]- <i>N,N</i> -bis[bis[(<i>S,S</i>)-1-phenyl-ethyl]phosphoramidits 316-(<i>S</i>)	150
8.3	Synthese der Organokatalysatoren 250 und 247	151
8.3.1	Synthese des Jørgensen-Katalysators (<i>R</i>)-2-(Diphenyltrimethylsilanyl-oxymethyl)pyrrolidin 250	151
8.3.2	Synthese des MacMillan-Katalysators (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Benzyl-2- <i>tert</i> -butyl-3-methylimidazolidin-4-on•TSA 247	155
8.4	Synthese des 2-Alkenylsulfoximins 110	159
8.4.1	Synthese des (<i>S</i>)-Methylsulfoximins-OTBS 104	159
8.4.2	Synthese des (<i>S</i>)-Cyclohexenylmethylsulfoximins 110	160
8.5	Asymmetrische allylische Aminierungsreaktionen	162
8.5.1	Allylalkoholsynthesen	162
8.5.2	Allylcarbonatsynthesen	165
8.5.3	AAV-v02: Iridium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierungen	173
8.6	Synthese von β-Aminoaldehyden	194
8.6.1	Synthese von (<i>N</i> -Phthalimidoyl)-3-aminopropanal 450	194
8.6.2	Synthese des (<i>S</i>)- <i>N</i> -Fmoc, <i>N</i> -OTBS-3-Aminoheptanals 287	195
8.6.3	Synthese des <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl-2 <i>E</i> -heptenamids 294	198
8.6.4	Synthese von Carbamatderivaten	200
8.6.5	Synthese des <i>tert</i> -Butyl-allylsulfinamids 286	201
8.6.6	Synthese des (<i>R</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(1-benzyloxy)but-3-en-2-yl)carbamats 270	204
8.6.7	Synthese des (<i>S</i>)-(<i>N</i> -Succinimidoyl)-3-Aminoheptanals 281	211
8.6.8	Synthese des 3-(2,5)-Dioxopyrrolidin-1-yl)heptan-1,1'-dimethylacetals 307	212
8.6.9	Partielle Imidspaltungen des β -Imidoacetals 307	213
8.6.10	Synthese des <i>N</i> -Phthalimidoyl-3-aminoheptanals <i>rac</i> -251	216
8.6.11	Synthese des <i>N</i> -(1-hydroxyheptan-3-yl)-2-(hydroxymethyl)benzamids <i>rac</i> -378	217
8.6.12	Synthese des <i>N</i> -Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptans <i>rac</i> -312	217
8.6.13	Synthese des 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptans <i>rac</i> -311	218

8.6.14	Synthese von enantiomerenangereicherten (S)-(N-Phthalimidoyl)-3-Aminoheptanal 251	219
8.6.15	Synthese des enantiomerenreinen (S)-(N-Phthalimidoyl)-3-aminohept-1-ens 313	220
8.6.16	Synthese des (S)-N-Phthalimidoyl-3-aminoheptanals 251	221
8.6.17	Synthese des (S)-N-(1-Hydroxyheptan-3-yl)-2-(hydroxymethyl)benzamids 378	223
8.6.18	Synthese des (S)-N-Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptans 312	224
8.6.19	Synthese des 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptans 311	226
8.6.20	Synthese des (Fluorenyl)methyl-((R)-1-(benzyloxy)but-3-enyl)((R)-1,1-dimethoxyheptanyl)carbamats 380	227
8.6.21	Synthese des (Fluorenyl)methyl-((R)-1-(benzyloxy)but-3-enyl)((R)-1-oxoheptanyl)carbamats 381	229
8.7	Darstellung der Iridium-Verbindungen	231
8.7.1	Synthese des 5,6,11,12-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclooctadiens 323	231
8.7.2	Synthese des 5,11-Dibromo-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[a,e]-cyclooctadiens 324	231
8.7.3	Synthese des Dibenzo[a,e]cyclooctatetraens 325	232
8.7.4	Synthese des Di-μ-chlorobis[(1,2,5,6-η)-1,5-cyclooctadiene]-diiridium-Komplexes [Ir(cod)Cl] ₂ 321	233
8.7.5	Synthese des Di-μ-chlorobis[(1,2,9,10-η)-dibenzo[a,e]cyclooctatetraen]-diiridium-Komplexes [Ir(dbcot)Cl] ₂ 326	233
8.7.6	Synthese des Iridium-Komplexes (aR,R,R)-327	234
8.8	Hydroxyalkylierungsreaktionen zum Aufbau von cis-verbrückten 1-Azadecalinderivaten	235
8.8.1	AAV-v03: Synthesevorschrift zum Aufbau von Vinylsulfoximinen	235
8.8.2	AVV-v04: Basisch induzierte Schutzgruppenabspaltung am Stickstoff der Vinylsulfoximine und einhergehende intramolekulare Aza-Michael-reaktion zu den entsprechenden Azabicyclen	238
8.8.3	One-Pot-Synthese des Azadecalins 237	241
8.9	Schutzgruppenetablierung am Azadecalin	242
8.9.1	Synthese des O-Benzyl-,N-Allyl-geschützten Azadecalins 396	242
8.9.2	Synthese des O-BOM-geschützten Azadecalins 403	244
8.10	Funktionalisierende Desulfurierung zum Azadecalin 405	246
8.11	Ringschlussmetathese zum Tricyclus 418	248

9	Anhang	250
9.1	Kristallstrukturdaten	250
9.1.1	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Benzyl-2- <i>tert</i> -butyl-3-methylimidazolidin-4-on 261b	250
9.1.2	Azadecalin 237	255
9.2	Literatur	264

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Strukturen bicyclischer Alkaloide: Chinolizidin- und Indolizidinderivate.	3
Abbildung 1.2:	links: <i>Clavelina picta</i> , Varadero, Kuba, ^[12] rechts: <i>Clavelina cylindrica</i> , Queenscliff, Victoria. ^[13]	3
Abbildung 1.3:	Naturstoffklasse der Cylindricine (tricyclische Alkaloide).	4
Abbildung 1.4:	Cylindricinverwandte Naturstoffe.	6
Abbildung 2.1:	Gemeinsames Strukturmotiv der Cylindricine (X = OH, OMe, OAc, Cl, SCN, NCS; Y = O, OAc).	8
Abbildung 2.2:	Sulfoximin als chirales Auxiliar mit indizierter Aufgabenverteilung.	19
Abbildung 2.3:	Zugängliche Struktur motive und Substratklassen unter Verwendung der Sulfoximinauxiliarchemie von H. J. Gais und M. Reggelin.	21
Abbildung 2.4:	Ausgangsverbindungen 92 und <i>ent-92</i>	22
Abbildung 2.5:	Übersicht im Arbeitskreis M. Reggelin synthetisierter 4-Hydroxyvinylsulfoximine.	32
Abbildung 2.6:	Übersicht im Arbeitskreis M. Reggelin synthetisierter 1-Azadecalinderivate. ^a Ausgehend vom entsprechenden 2-Alkenylsulfoximin. b ^[65] . c ^[72] . d ^[80-81]	37
Abbildung 2.7:	Desulfurierungsprodukte von P. Bühle und F. Gerstmann. ^[53, 72, 94]	49
Abbildung 4.1:	Röntgenkristallstrukturanalyse des Imidazolidinon- <i>p</i> - Toluolsulfonsäuresalzes 261b	58
Abbildung 4.2:	Nebenprodukt 276	62
Abbildung 4.3:	Shift-Experiment des β -Aminoaldehyds 251 mit Eu(hfbc) ₃ zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.	67
Abbildung 4.4:	Shift-Experiment des β -Aminoaldehyds 281 mit Eu(hfbc) ₃ zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.	68
Abbildung 5.1:	UV-Spektrum des <i>Z</i> -Isomers 343 (c = 46 mg/100 mL Cyclohexan).	89
Abbildung 6.1:	Kristallstruktur des Azadecalins 237	110
Abbildung 6.2:	¹ H-NMR-Spektrum der Rohsubstanz 394	116
Abbildung 6.3:	¹ H-NMR-Spektren der chromatographischen Fraktionen A , B und C gemessen in CDCl ₃	125
Abbildung 6.4:	Vergleich der ¹ H- und ¹³ C-NMR-Signale des Hexahydroindolizidins 420 ^[188] und des Pentahydroindolizins 418	126
Abbildung 6.5:	Hochtemperaturmessungen von ¹ H-NMR-Spektren des Tricyclus 418 in Toluol-d ₈	128
Abbildung 7.1:	Weitere noch nicht synthetisch erschlossene Naturstoffe.	141

Verzeichnis der Schemata

Schema 1.1:	Umlagerungsreaktion der Cylindricine A und B <i>via</i> Aziridiniumion 18	5
Schema 1.2:	DNA-Schädigung durch Alkylierung von Guanin mittels Fascicularin (DNA* = geschädigte DNA).	7
Schema 2.1:	Enantioselektive Synthese von Cylindricin (-)-C 8 nach G. Molander (Chiralitätsquelle: <i>chiral pool</i>). ^[31]	11
Schema 2.2:	Postulierter Mechanismus der stereoselektiv verlaufenden zweifachen Michael-Addition. ^[31]	12
Schema 2.3:	Totalsynthese von (+)-Cylindricin C <i>ent</i> - 8 von M. Shibasaki (Chiralitätsquelle: asymmetrische Michael-Addition). ^[38]	13
Schema 2.4:	Postulierter Mechanismus zur Dreifachcyclisierung von M. Shibasaki. ^[39]	14
Schema 2.5:	Stereounselektive Totalsynthese von (±)-Cylindricin C nach P. Renaud. ^[43]	15
Schema 2.6:	Aufbau des tricyclischen Lactams 62 nach Y. Q. Tu. ^[49]	16
Schema 2.7:	Synthese des tricyclischen Grundgerüsts der Cylindricine nach D. Tanner. ^[50]	16
Schema 2.8:	Enantioselektive Synthese von substituierten 1-Azabicyclen 68 . ^[51]	17
Schema 2.9:	Postulierter Mechanismus der dynamisch kinetischen Diastereomeren- differenzierung bei der Darstellung von <i>cis</i> -substituierten 1-Azabicyclen nach L. E. Overman. ^[51]	18
Schema 2.10:	Allgemeine Darstellung der Auxiliar-basierenden Methode zur stereoselektiven Synthese von Azabicyclen nach M. Reggelin. Q* steht für das chirale Auxiliar; FG für functional group.	19
Schema 2.11:	Retrosynthetische Analyse von Aza(poly)cyclen unter Verwendung M. Reggelins Methode.	22
Schema 2.12:	Synthese des Sulfinamids 97 als Epimerengemisch.	23
Schema 2.13:	Synthese des cyclischen Sulfonylimids.	23
Schema 2.14:	Dynamisch-kinetische Diastereomerendifferenzierung des Cyclisierungsschritts.	24
Schema 2.15:	Synthese zahlreicher 2-Alkenylsulfoximine aus der direkten Umsetzung der cyclischen Sulfonylimide 92 und <i>ent</i> - 92 mit metallorganischer Reagenzien.	26
Schema 2.16:	Indirekte Darstellung von 2-Alkenylsulfoximinen mit α-exocyclischen C-Atom über Methylsulfoximin 104	27
Schema 2.17:	Drei Methoden zur Synthese cyclischer 2-Alkenylsulfoximine ausgehend von Methylsulfoximin 104 . *Synthese des entsprechenden Enantiomers ausgehend von <i>ent</i> - 104	28
Schema 2.18:	Postulierter Mechanismus zur Abspaltung des Sulfinamids 121 als Nebenreaktion des Eliminierungsschritts.	29
Schema 2.19:	Mechanistische Einblicke in die stereoselektive γ-Hydroxyalkylierung von Aldehyden mit 2-Alkenylsulfoximin 89	30
Schema 2.20:	Überkompensierung der Cram-Selektivität durch die Reagenzkontrolle der γ-Hydroxyalkylierung. a) <i>n</i> BuLi, -78°C; b) CITi(O <i>i</i> Pr) ₃ , -78°C auf 0°C; c) 135 bzw. <i>ent</i> - 135 , -78°C; d) (NH ₄) ₂ CO ₃ . i = intramolekular, m = matched, mm = mismatched.	33

Schema 2.21:	Stereoselektive intramolekulare Michael-Addition von Amino-Vinylsulfoximen zum Aufbau von substituierten Piperidin-4-ol-Derivaten 142 . links: sterisch ungünstiger Reaktionspfad. rechts: favorisierter Reaktionspfad. $R^A = \text{Alkyl, Aryl}$	35
Schema 2.22:	Synthese des enantiomerenreinen β -Aminoaldehyds 159 und des <i>n</i> Hexyl-substituierten Azadecalins 145 nach S. Davies und P. Bühle. ^[72, 85]	38
Schema 2.23:	Desulfurierungsmethoden zur Abspaltung des Sulfoximinauxiliars.....	39
Schema 2.24:	Reduktive Auxiliarabspaltungen mit Wasserstoff und Raney-Nickel von T. Heinrich.....	40
Schema 2.25:	Reduktive Auxiliarabspaltungen mit Wasserstoff und Raney-Nickel von B. Junker.....	40
Schema 2.26:	Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid als Reagenz.	41
Schema 2.27:	Desulfurierungsexperimente mit LN als SET-Reagenz.	42
Schema 2.28:	Desulfurierungsmethde mit Samariumdiodid als SET-Reagenz.	43
Schema 2.29:	Vorgeschlagener Mechanismus der chlorierenden Desulfurierung nach H. J. Gais.	44
Schema 2.30:	Iodierende Desulfurierung nach H. J. Gais. ^[61]	45
Schema 2.31:	Funktionalisierungsexperimente an der α -Position des Sulfoximins.	45
Schema 2.32:	Gescheiterte Tricyclisierung des Azabicyclus 198 zum Cylindricin-Grundgerüst 200	46
Schema 2.33:	Variante der Julia-Olefinierung unter Verwendung von Magnesiumcarbenoiden.	46
Schema 2.34:	Carbenoid/Carben-Gleichgewicht.	47
Schema 2.35:	Mechanismus zur funktionalisierenden Desulfurierung nach P. Bühle. ^[72] $n, m = 1, 2; X = C, N$	48
Schema 2.36:	Reaktionsbedingungen und Selektivität der Desulfurierung.....	48
Schema 3.1:	Retrosynthesestrategien der Cylindricine H und I unter Verwendung von chiralen Sulfoximinauxiliaren.	51
Schema 4.1:	Retrosynthetische Analyse des Schlüsselintermediats 232 gemäß Retrosynthese A1 . a ^[70]	53
Schema 4.2:	Synthese des 2-Alkenylsulfoximins 110	54
Schema 4.3:	Übersicht einiger Synthesemöglichkeiten von β -Aminoaldehyden.....	55
Schema 4.4:	Organokatalysierte asymmetrische Aza-Michael-Additionen an Enale.....	56
Schema 4.5:	Retrosynthese des β -Aminoaldehyds 233	57
Schema 4.6:	Synthese des Imidazolidinon- <i>p</i> -toluolsulfonsäuresalzes 247	58
Schema 4.7:	Synthese des (<i>R</i>)-Diphenylprolinol-trimethylsilylethers 250	59
Schema 4.8:	Synthese der substituierten Allylamine 270 und 271	60
Schema 4.9:	Mögliche Oxazolidinonbildung 269 unter basischen Benzylierungsbedingungen.	61
Schema 4.10:	Synthese des Benzyloxy-methylpyridinium Sulfonats 272	61
Schema 4.11:	Synthese strukturverwandter Aza-Nucleophile.....	62
Schema 4.12:	DBU-katalysierte Aza-Michael-Addition mit Phthalimid 249 als Nukleophil von T. Linvinghouse.....	65
Schema 4.13:	Synthese der Aza- α -Nukleophile 283 und 286	69

Schema 4.14:	Synthese des Aminoalkohols 288 zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Aza-Michael-Addition.	71
Schema 4.15:	Diastereoselektive Aza-Michael-Addition an α,β -ungesättigte Weinrebamide 289 von S. G. Davies.	72
Schema 4.16:	Möglicher Zerfallsmechanismus des Weinrebamids 294 in <i>N</i> -Methylamid 296	73
Schema 4.17:	Synthetisierte und isolierte β -Aminoaldehyde.	74
Schema 4.18:	Modifizierte Retrosynthese B1 der Cylindricine H und I mit später Funktionalisierung des Pyrrolidin-Rings.	75
Schema 4.19:	Lactonisierung über Iminiumion des entsprechenden tertiären Amins. ^[96]	75
Schema 4.20:	γ -Hydroxyalkylierung des Aldehyds 287 und basisch induzierte Freisetzung des Hydroxylamins 304	76
Schema 4.21:	Retrosynthese A2 des Azabicyclus 232 mittels asymmetrischer allylischer Aminierung als Schlüsselschritt.	77
Schema 4.22:	Succinimidroute: Synthesen zur Darstellung des Amins 308	78
Schema 4.23:	Unstereoselektive Synthese des Aminoacetals <i>rac</i> - 312	79
Schema 4.24:	Syntheseidee gemäß A2 und B2 zur enantioselektiven Darstellung des β -Aminoaldehyds 251	80
Schema 5.1:	Iridium-katalysierte AAA unter Verwendung oxygenierter Allylcarbonate von G. Helmchen. ^[133]	82
Schema 5.2:	Iridium-katalysierte Cyclisierung des Amins 318 von G. Helmchen. ^[134]	83
Schema 5.3:	Synthese des [Ir(cod)Cl] ₂ -Komplexes.	83
Schema 5.4:	Syntheseweg zur Darstellung des [Ir(dbcot)Cl] ₂ -Komplexes 326	85
Schema 5.5:	Synthese des (π -Allyl)Ir-Komplexes 327	86
Schema 5.6:	Synthese des (<i>R,R,aR</i>)-konfigurierten Phosphoramidits 316-(R)	86
Schema 5.7:	Synthese <i>E</i> -konfigurierter Oxyallylcarbonate. Bedingungen A: 1.50 Äq. Pyridin, 1.10 Äq. Chloromethylformiat bzw. Chloroethylformiat, DCM, 0°C. Bedingungen B: 1.50 Äq. Pyridin, 1.50 Äq. Chloroethylformiat, DCM, 0°C.	87
Schema 5.8:	Synthese des <i>Z</i> -konfigurierten Oxyallylcarbonats 343	89
Schema 5.9:	Photoisomerisierung der Doppelbindung von Allylcarbonat 343	90
Schema 5.10:	Retrosyntheseschritt A2 der AAA aus der Cylindricinsynthese.	90
Schema 5.11:	AAA mit entgegengesetzter Regioselektivität zu Gunsten des linearen Produkts von S. Lee.	93
Schema 5.12:	Möglicher Mechanismus zur Bildung des Carbamats 363	94
Schema 5.13:	AAA von Amin <i>rac</i> - 311 mit Cinnamylmethylcarbonat 364	96
Schema 5.14:	Umesterungsreaktion des Allylcarbonats 336	98
Schema 5.15:	Enantioselektive Synthese des Imids 313	100
Schema 5.16:	Wacker-Oxidation zum β -Aminoaldehyd 251 und anschließende Reduktion zum Diol 378	101
Schema 5.17:	Synthese des enantiomerenreinen Aminoacetals 311	101
Schema 5.18:	Diastereoselektive AAA mit 311 als Nukleophil.	102
Schema 5.19:	Retrosyntheseausschnitt aus Strategie A2 zum Aufbau des Azadecalins 232	103
Schema 5.20:	Fmoc-Schützung des Amins 379a	103

Schema 5.21:	Zersetzung des Aminoaldehyds 381 über eine Retro-Michael-Addition.	106
Schema 5.22:	γ -Hydroxyalkylierung mit Aldehyd 381	107
Schema 6.1:	Modifizierte Retrosynthese B2 der Cylindricine 13 und 14	108
Schema 6.2:	Zweistufige- und One-Pot-Synthese des diastereomerenreinen Azadecalins 237	109
Schema 6.3:	Schutzgruppenchemie und Auxiliärabspaltung.	111
Schema 6.4:	AAA von Aminosäureestern von <i>S. P. Marsden</i> . ^[165]	113
Schema 6.5:	Postulierter Mechanismus zur Entstehung des Allylalkohols 393	114
Schema 6.6:	Synthese des allseits geschützten Azadecalins 396	115
Schema 6.7:	Zersetzungskaskade unter Generierung des Methylsulfoximins 104	117
Schema 6.8:	Stereochemische Voraussetzungen für eine konzertierte Grob-Fragmentierung.....	118
Schema 6.9:	Fragmentierung des Azadecalins 396	119
Schema 6.10:	Synthese des Benzyloxymethylethers 403	120
Schema 6.11:	<i>N</i> -Allylierung von 403 und anschließende Auxiliärabspaltung zum Dien 405	120
Schema 6.12:	RCM unter sauren Bedingungen zu Azapolycyclen von <i>D. L. Wright</i> (oben) und <i>H. Suzuki</i> (unten).....	122
Schema 6.13:	In der Literatur beschriebene RCM <i>N</i> -allylsubstituierter Piperidinsubstrate unter Konstruktion stickstoffhaltiger Polycyclen.	123
Schema 6.14:	Aerobe Oxidation von 3,4-Dihydropyrrolen 421 zu den Pyrrolen 422	130
Schema 6.15:	Oxidative Aromatisierung mit Ru(II)-Komplexen und Hydroperoxiden nach <i>B. Schmidt</i>	130
Schema 6.16:	Möglicher Zerfallsweg von Tricyclus 418	130
Schema 6.17:	Erfolgte Synthese strategisch wichtiger Schlüsselintermediate nach der Synthesestrategie B2	131
Schema 7.1:	Retrosynthesestrategien A und B der Cylindricine H und I	133
Schema 7.2:	Synthese der substituierten Allylamine 270 und 271	134
Schema 7.3:	Asymmetrische Synthesen der β -Aminoaldehyde 278 . ^a Umsatz; Produkt nicht isoliert.	135
Schema 7.4:	Diastereoselektive Synthese des hochsubstituierten Aminoaldehyds 381	136
Schema 7.5:	γ -Hydroxyalkylierung und intramolekularer Ringschluss.	137
Schema 7.6:	Schutzgruppenchemie am Azadecalin 237 . rot: keine Umsetzung. orange: extrem anfällig für Retro-Mannich-Reaktion. grün: stabil.	138
Schema 7.7:	Auxiliärabspaltung unter Generierung des Diens 405	139
Schema 7.8:	Ringschlussmetathese zum Tricyclus 418	139
Schema 7.9:	Regioselektivität der Oxidation zum Iminiumion.	140
Schema 7.10:	Finale der Naturstoffsynthese.	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Cylindricinsynthesen im Überblick.....	9
Tabelle 4.1:	Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von Carbamaten und Imiden an Heptenal 239	64
Tabelle 4.2:	Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von α -Nukleophilen an Heptenal 239	70
Tabelle 4.3:	Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von Metallamiden an Weinrebamid 294	73
Tabelle 5.1:	Asymmetrische Allylische Aminierung von oxygenierten Allylcarbonaten mit Modellsubstrat Cyclohexylethylamin 344	92
Tabelle 5.2:	Untersuchungen zur Selektivität der AAA.	95
Tabelle 5.3:	Studien zur asymmetrischen allylischen Aminierung mit <i>rac</i> - 311	97
Tabelle 5.4:	Deacetalisierungsexperimente zur Darstellung des Aldehyds 381	104
Tabelle 5.5:	Reaktionsfortschritt der Deacetalisierung von 380 mit LiBF ₄	105
Tabelle 6.1:	Silylierungsexperimente am Azadecalin 237	112
Tabelle 6.2:	Studien zur AAA am Azadecalin 237 zur Darstellung des Diastereomers 391	114
Tabelle 6.3:	Ringschlussmetathesen des Diens 405	124
Tabelle 6.4:	RCM des Diens unter Verwendung der Bis[(NHC)(NHC _{EWG})]-Katalysatoren K IV und K V	129

Abkürzungsverzeichnis

18-K-6	18-Krone-6
AAA	asymmetrische allylische Aminierung
Ac	Acetyl-
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-
b	branched (verzweigt)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BOM	Benzyloxymethyl-
Cbz	Benzyloxycarbonyl-
cod	1,5-Cyclooctadien
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexan, Cyclohexyl-
d	Tag(e)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dbcot	Dibenzo[a,e]cyclooctatetraen
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethen
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
<i>dia</i>	Diastereomer-
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ds</i>	DiastereomerenSelektivität
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigester
EI	Elektronenstoßionisation
<i>epi</i>	Epimer-

ESI	Elektrosprayionisation
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl-
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	High-Resolution
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HT	Hochtemperatur
IR	Infrarotspektroskopie
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
Konz.	Konzentration
k.U.	kein Umsatz
l	linear
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LG	Fluchtgruppe
LN	Lithiumnaphthalenid
LM	Lösungsmittel
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MeLi	Methylithium
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n.b.	nicht bestimmt
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear-Overhauser-Effect
Nu	Nukleophil
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
PHOX	Phosphinooxazolin
Phth	Phthaloyl-
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-

<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolyl-
<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
RCM	Ringschlussmetathese
R _F	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
S*	chirales Sulfoximinauxiliar
SET	Single Electron Transfer (Eielektronenübertragung)
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBD	1,5,7-Triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-en
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
Tf	Triflat-
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-, Tetramethylsilan
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl-

1 Einführung in die Naturstoffklasse der Cylindricine

Seit der Prähistorie ist sich die Menschheit der herausragenden Bedeutung und Wirkung von Naturstoffen bewusst. Dabei wurde der Nutzen dieses Teilgebietes der organischen Chemie schon frühzeitig erkannt und dieser durch die Kultivierung von Farbstoff-, Wirkstoff- und Stimulantien-produzierenden pflanzlichen Organismen verwertet.

Ein wichtiges Teilgebiet stellt die Isolierung neuer Naturstoffe und deren nachfolgende Strukturaufklärung dar, woraus eine stets zunehmende Kenntnis von strukturell vielfältigen und oftmals hochkomplexen organischen Verbindungen resultiert.

Darüber hinaus fällt eine nicht geringere Bedeutung der Naturstoffsynthese zu, welche durch eine rasante Entwicklung seit *F. Wöhlers* Harnstoffsynthese^[1] aus dem Jahre 1828 gekennzeichnet ist. Später, in den Jahren 1965^[2] und 1990^[3], wurden bahnbrechende Fortschritte in der Syntheseplanung mit dem Nobelpreis honoriert, welche heutzutage auf *E. J. Corey*s richtungsweisendem Konzept der Retrosynthese basieren.^[4-5]

Das herausragende Interesse an Naturstoffen lässt sich auf deren zahlreich vorhandenen biologischen Aktivitäten zurückführen, welche als Leitstrukturen für Wirkstoffe in der Medizin und im Pflanzenschutz eingesetzt werden.^[6] Totalsynthesen solcher Naturstoffe werden einerseits zur Validierung der Strukturvorschläge herangezogen und gewährleisten andererseits die Verfügbarkeit über eine ausreichende Substanzmenge für biologische und medizinische Tests. Für ein besseres Verständnis von Struktur-Aktivitätsbeziehungen ist es außerdem von entscheidender Bedeutung, gezielte Derivatisierungen vorzunehmen und deren Einfluss hinsichtlich der Wirksamkeit zu evaluieren. Die Totalsynthesen und strukturellen Modifikationen von Naturstoffen verlangen daher nach einer steten Weiterentwicklung bereits vorhandener Synthesemethoden und initiieren parallel die Entfaltung neuer Synthesekonzepte in Bezug auf deren Prägnanz, Effizienz, Flexibilität sowie ökonomischen und ökologischen Aspekten.

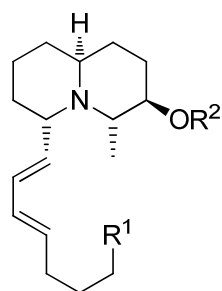
1.1 Alkaloide aus marinen Seescheiden

Gemessen an der Wasseroberfläche des Erdballens von über 70% war es nur eine Frage der Zeit, bis Biowissenschaftler das große Potential der marinen Biodiversität erkannt haben. Das einzigartige Ökosystem der Ozeane, welches mit kalten Polargebieten bis hin zu tropisch temperierten Gewässern unterschiedliche Lebensbedingungen erfordern, bietet ideale Bedingungen für die Evolution einer reichhaltigen Vegetation und Tierwelt.

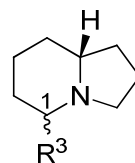
Diese Fülle an Biodiversität, welche von Einzellern bis zu komplexen Tieren reicht, stellt ein immenses Reservoir an Naturstoffen bereit. Viele dieser Naturstoffe sind biologisch aktiv und zeigen einige bedeutende therapeutische Wirksamkeiten, wie beispielsweise anticancerogenes und antimikrobielles Verhalten.

Eine reichhaltige Quelle neuer Naturstoffe sind marine Organismen der Gattung Seescheiden (*Ascidacea*), welche dem Unterstamm der Manteltiere (*Tunicata*) angehören. Derzeit sind über 3000 Spezies der sessilen Manteltiere bekannt,^[7-8] aus denen in den letzten 40 Jahren über 1080 einzigartige Verbindungen isoliert worden sind.^[9]

Der Stoffwechsel von Seescheiden wird durch stickstoffhaltige Metaboliten dominiert, welche sich strukturell zum einen aus Peptiden und zum anderen aus polycyclischen und aromatischen Alkaloiden zusammensetzen. Bi- und tricyclische Vertreter der Alkaloidgruppe, welche vorwiegend Chinolizidin- und Indolizidinderivate beinhalten, konnten zu einer großen Anzahl aus dem Genus *Clavelina*, einer farbenprächtigen Seescheidenspezies, isoliert werden. Abbildung 1.1 zeigt sowohl die bicyclischen Strukturen der homologen Chinolizidinalkaloide Clavepictin A **1** und B **2** als auch von Pictamin **3**, die alle aus dem in Bermuda und Venezuela beheimateten Manteltierchen *Clavelina picta* (s. Abbildung 1.2 links) isoliert werden konnten.^[10] Mit Hilfe von NOE-Experimenten konnte bei Clavepictin A **1** neben der *cis*-Verbrückung des Chinolizidin-Teils auch die äquatoriale Anordnung der Decadienylseitenkette und die *trans*-axiale Orientierung des Methyl- und Acetoxysubstituenten aufgeklärt werden. Kurze Zeit später konnte die absolute Konfiguration Clavepictins B **2** mit Hilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse identifiziert und die vorgeschlagene Relativkonfiguration von **1** bestätigt werden.^[11]



- 1** $R^1 = C_3H_7$; $R^2 = Ac$
2 $R^1 = C_3H_7$; $R^2 = H$
3 $R^1 = CH_3$; $R^2 = Ac$



- 4** $R^3 =$
5 $R^3 =$
6 $R^3 =$

Abbildung 1.1: Strukturen bicyclischer Alkaloide: Chinolizidin- und Indolizidinderivate.

Beide Verbindungen inhibieren das Wachstum von Leukämiezelllinien in Mäusen und soliden Tumorzelllinien in Menschen bei Konzentrationen unter 9 $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{50} = 1.8 - 8.5 \mu\text{g/mL}$).^[11]



Abbildung 1.2: links: *Clavelina picta*, Varadero, Kuba,^[12] rechts: *Clavelina cylindrica*, Queenscliff, Victoria.^[13]

Das zu Clavepictin A analoge Pictamin **3** trägt zum Unterschied zwei Kohlenstoffatome weniger in der Alkenseitenkette. Aus der gleichen Spezies *Clavelina picta* konnten die auf Indolizidin basierenden Metabolite Piclavin A-C **4-6** als jeweils nicht separierbare C1-Epimerengemische isoliert werden.^[14] Sie unterscheiden sich jeweils in der Anzahl der Doppelbindungen in der Seitenkette und weisen antifungale und antimikrobielle Aktivitäten gegenüber Gram-positiven Bakterien auf. Die Piclavine sind die ersten Indolizidin-Derivate marinen Ursprungs.^[14]

Eine Reihe von tricyclischen Alkaloiden konnte A. J. Blackman zwischen 1993 und 1995 aus der Seescheide *Clavelina cylindrica* (s. Abbildung 1.2 rechts) aus einer vor der tasmanischen Küste gesammelten Probe isolieren, wovon insgesamt elf Vertreter der Cylindricinfamilie angehören (s. Abbildung 1.3).^[15-17]

Die Naturstoffe wurden aus der gefriergetrockneten *Clavelina cylindrica* in geringer Ausbeute von 0.0002-0.01% extrahiert. Ihre Funktionen sowie die Biosynthese dieser Alkaloidklasse

konnten bislang nicht aufgeklärt werden. Zudem sind biologische Aktivitäten der Vertreter dieser Klasse nur unzureichend erforscht. Aufgrund der nur sehr geringen Substanzmengen ist der bislang einzige vollzogene biologische Test eine Salzwasserkrebs Untersuchung (*Artemia salina*), durchgeführt mit einer Gleichgewichtsmischung von Cylindricin A **7** und B **15**, der auf eine moderate Cytotoxizität schließen lässt (93% Mortalität nach 24 h in einer 3 mM Konzentration).^[15-17]

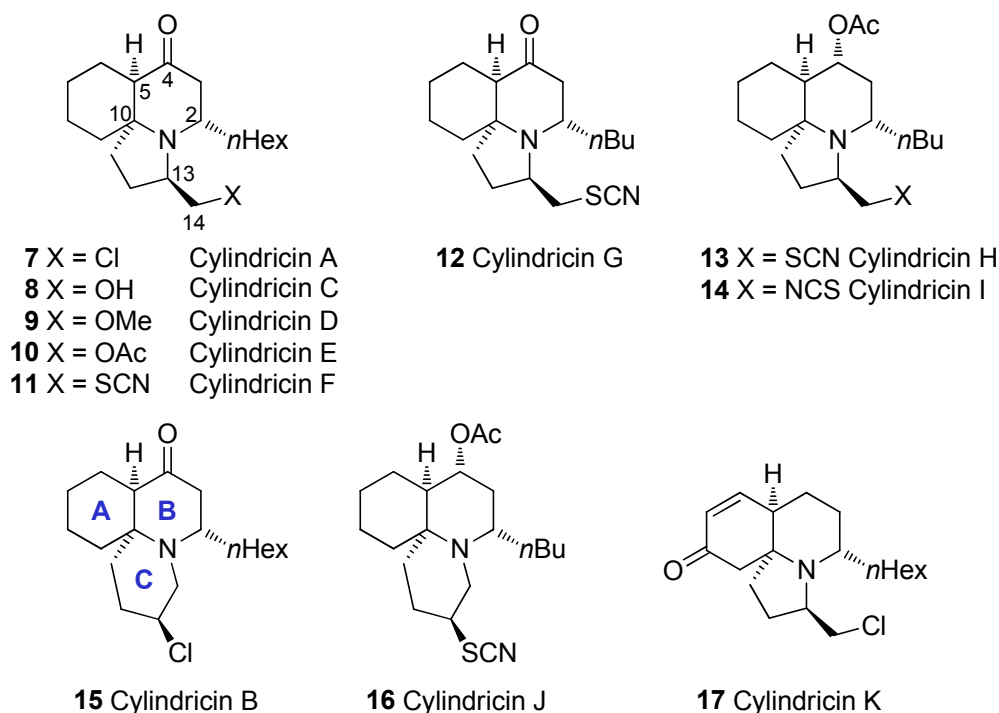
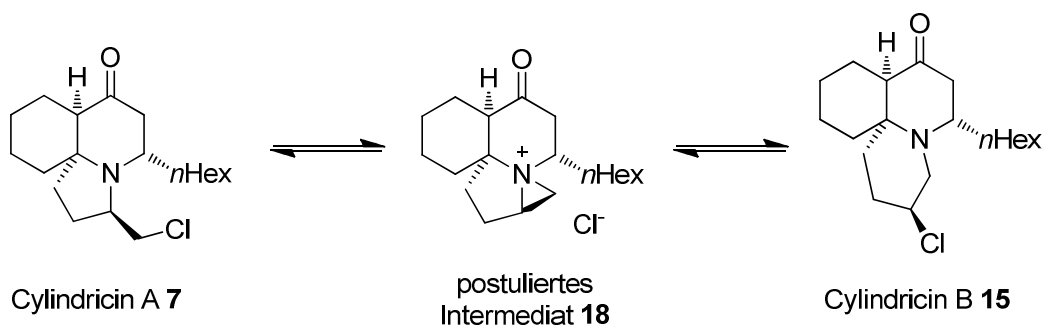


Abbildung 1.3: Naturstoffklasse der Cylindricine (tricyclische Alkaloide).

Die Gleichgewichtseinstellung der Cylindricine A und B als freie Basen in Lösung verläuft über das in Schema 1.1 gezeigte Aziridiniumion **18** zu einer A/B = 3:2-Mischung und ist bei Raumtemperatur nach sechs Tagen vollständig. Die Strukturen beider Verbindungen konnten mittels spektroskopischer Methoden und der Röntgenstrukturanalyse der entsprechenden stabilen Picrate aufgeklärt werden.



Schema 1.1: Umlagerungsreaktion der Cylandricine A und B via Aziridiniumion **18**.

Alle Vertreter der Cylandricine verfügen über ein tricyclisches Pyrrolo[2,1-*j*]chinolin oder ein Pyrido[2,1-*j*]chinolin Grundgerüst, wobei diesen jeweils ein *cis*-verbrücktes 1-Azadecalin A/B-Ringsystem zugrunde liegt (s. Abb. 1.3). Die Azadecaline sind mit Ausnahme des Cylandricins **K 17** an der Position C4 oxygeniert, wobei zwei unterschiedliche Oxidationsstufen vorzufinden sind. Während die Vertreter A-G aus einem 4-Pyridinon-Ring B aufgebaut sind, verfügen die an C4 reduzierten Cylandricine H-J über ein weiteres Stereozentrum. Ebenfalls fand man zwei verschiedene Alkylsubstitutionen an C2, welche *n*Butyl oder *n*Hexyl-substituiert vorliegen können. Darüber hinaus variiert die Funktionalisierung der Seitenkette an C14 stark, wobei diese als oxygenierte, halogenierte oder pseudohalogenierte Naturstoffe isoliert worden sind.

Die von den Cylandricinen gezeigten tricyclischen Pyrrolidin- und Piperidin-Grundgerüste waren die ersten ihrer Art, die isoliert worden sind. Äußerst interessante strukturelle Motive sind zum einen das Aza-Spirozentrum C10 sowie das bereits erwähnte *cis*-verbrückte Azadecalin-System. Zusammen mit den weiteren stereochemischen Anforderungen dieser Moleküle stellen diese zwei Motive eine besondere Herausforderung an Naturstoffsynthetiker und sind daher ein begehrtes und stark umworbenes Ziel in der Totalsynthese.

Die Absolutkonfigurationen der Cylandricine sind derzeit noch unbekannt, da, vermeintlich aufgrund zu geringer Substanzmengen der extraktiv isolierten Naturstoffe, zu jener Zeit keine Drehwerte gemessen worden sind und somit bis heute keine Überprüfung des Drehwertes mit enantiomerenrein synthetisierten Cylandricinen erfolgen konnte.

Den tricyclischen Cylandricinen ähnlichen Substanzen sind die Lepadiformine A-C **19-21**, Fascicularin **22** und die Polycitorole A **23** und B **24** an (s. Abbildung 1.4).

Der erste Vertreter der Lepadiforminfamilie Lepadiformin A **19** wurde 1994 von *J. F. Briard* aus der Seescheide *Clavelina lepadiformis* isoliert.^[18] Lepadiformin A und B weisen moderate cytotoxische Aktivitäten gegen zahlreiche Tumorzelllinien *in vitro* auf und zeigen durch die

Inhibierung von einwärts gleichrichtenden Kaliumkanälen (inward rectifying potassium channels, K_{ir}) im Herzmuskel kardiovaskuläre Effekte *in vitro* und *in vivo*.^[19-20] Durch die unabhängige Totalsynthese beider Enantiomere des Lepadiformins A **19** von *S. M. Weinreb* und *C. Kibayashi* und durch intensiven Vergleich der analytischen Daten konnte die ursprünglich von *J. F. Briard* vorgeschlagene Struktur korrigiert werden.^[21-25] Dies verdeutlicht die immer noch wichtige Rolle der Totalsynthese in der Strukturaufklärung von Naturstoffen. Obwohl eine strukturelle Ähnlichkeit zu den Cylindricinen offensichtlich vorhanden ist, besteht der Hauptunterschied in der Konfiguration an C10. Die invertierte Konfiguration am Azaspirozentrum generiert ein *trans*-Azadecalin-Gerüst, welches in Gegensatz zu den *cis*-Azadecalin-Gerüsten der Cylindricine steht. Außerdem findet man an der Position C4 keine Oxygenierung vor.

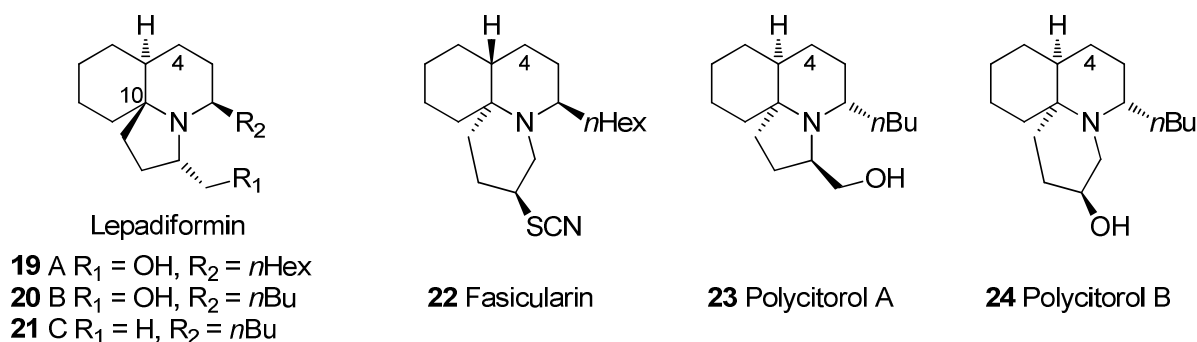
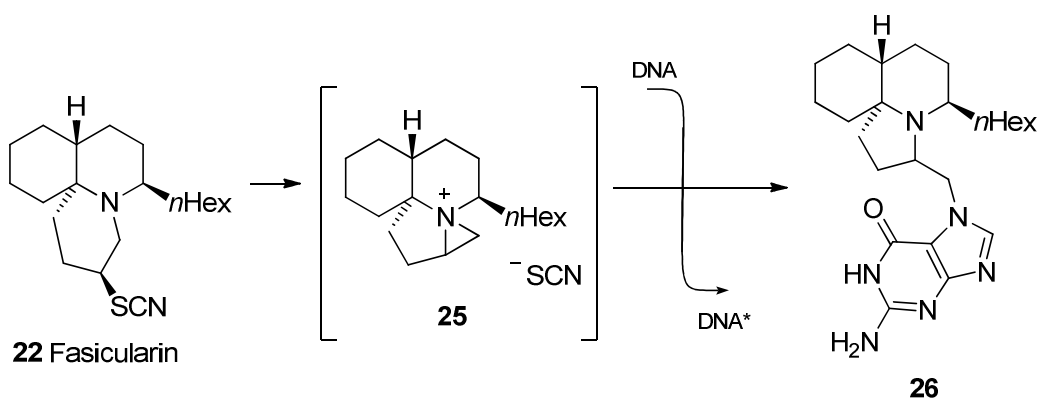


Abbildung 1.4: Cylindricinverwandte Naturstoffe.

Fascicularin **22**, welches 1997 von der *SmithKline Beecham Gruppe* aus *Neptheis fascicularis* isoliert wurde,^[26] enthält, ähnlich zu den Lepadiforminen, ein *trans*-Azadecalin Grundgerüst. Wie Cylindricin J **16** trägt es am Piperidinring C einen pharmakologisch interessanten Thiocyanat-Substituenten, der als Fluchtgruppe fungierend analog zur bereits beschriebenen Gleichgewichtseinstellung der Cylindricinen A und B (s. Schema 1.1) eine Aziridiniumbildung einleiten kann. Diese reaktive Zwischenstufe ermöglicht es nun, als Alkylierungsreagenz von in der DNA vorkommendem Guanin zu fungieren und somit diese zu schädigen (s. Schema 1.2).^[27] Weiterhin sind cytotoxische Eigenschaften von Fascicularin **13** gegenüber Verozellen beschrieben.^[26]



Schema 1.2: DNA-Schädigung durch Alkylierung von Guanin mittels Fasicularin (DNA* = geschädigte DNA).

Im Einklang zur Familie der Cylindricine besitzen Polycitorol A **23** und B **24** ein *cis*-verbrücktes Azadecalin Rückgrat (s. Abb. 1.4). Sie wurden 2005 aus einem unbekannten Manteltierchen von *T. Higa* isoliert^[28] und unterscheiden sich von den Cylindricinen lediglich durch das Fehlen der Sauerstoffunktionalität an C4. Interessanterweise sind bislang noch keine Totalsynthesen der Polycitorole A **23** und B **24** in der Literatur beschrieben. Auch stehen noch Untersuchungen zur biologischen Aktivität dieser Alkaloide, wohl bedingt durch zu geringe Substanzmengen, aus.

Aufgrund der immer noch geringen Kenntnisse über die biologische Aktivität der Cylindricine und der beschriebenen vielversprechenden cytotoxischen Eigenschaften strukturverwandter tricyclischer Alkaloide, wird ein totalsynthetischer Zugang zur Cylindricinklasse dringend benötigt. Das folgende Kapitel beschäftigt sich daher mit den synthetischen Herausforderungen und den bislang erzielten synthetischen Erfolgen.

2 Stand der Forschung

2.1 Überblick bereits beschriebener Cylindricinsynthesen

Die Naturstoffklasse der Cylindricine besitzt eine strukturelle Einzigartigkeit, die sie besonders reizvoll für Totalsynthetiker macht. Diese zeichnet sich einerseits durch das tricyclische Grundgerüst aus, welches sich aus einem *cis*-verbrückten Perhydro-1-azadecalin A/B-Ringsystem (s. Abbildung 2.1 rot) zusammensetzt und ein stereogenes Azaspirozentrum aufweist. Der stereokontrollierte Aufbau dieses Azaspirozentrums stellt eine herausragende Aufgabe in der Totalsynthese dar und erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit in der Syntheseplanung. Zusätzlich weisen Cylindricine noch zwei oder drei weitere Stereozentren auf, wodurch sie zu Verbindungen avancieren, die sich insgesamt durch eine hohe Dichte an stereogenen Zentren auszeichnen.

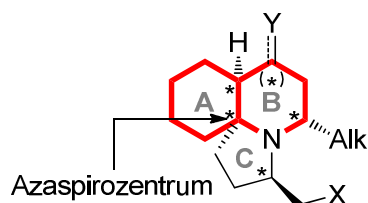


Abbildung 2.1: Gemeinsames Strukturmotiv der Cylindricine (X = OH, OMe, OAc, Cl, SCN, NCS; Y = O, OAc).

Zahlreiche Totalsynthesen und formale Synthesen der Cylindricine wurden bislang in der Literatur beschrieben,^[29-43] wobei sich viele Strategien auf interessante und innovative Methoden stützen. Zur Übersichtlichkeit sind die in der Literatur beschriebenen Synthesen in Tabelle 2.1 zusammengefasst, wobei diese zum einen bibliographische Daten und zum anderen die Methoden zum Ringaufbau sowie, sofern vorhanden, die Chiralitätsquelle aufzeigt. Ebenfalls sind die Stufenanzahl und die Gesamtausbeute vermerkt.

Hinsichtlich des kontrollierten Aufbaus des Azaspirozentroids wurden unterschiedliche Zugänge realisiert. So wurden beispielsweise auf zweifache konjugierte Additionen, Cycloadditionen als auch radikalisch eingeleitete Cyclisierungen zurückgegriffen.

Tabelle 2.1: Cylindricinsynthesen im Überblick.

#	Jahr	Hauptautor	Cylindricin	Aufbau des Azaspirozentroids	Methode Cyclisierung	Chiralitätsquelle	Stufen (Ausbeute)
1	1997	Snider ^[29]	(±)-A (±)-B (±)-D (±)-E	Zweifache intermolekulare konjugierte Addition	radikalische Cyclisierung	<i>rac</i>	7 (13%) ^a
2	1999	Heathcock ^[30]	(±)-A (±)-B	Zweifache intermolekulare konjugierte Addition	radikalische Cyclisierung	<i>rac</i>	11 (19%) ^a
3	1999	Molander ^[31]	(-)-C	Zweifache intramolekulare konjugierte Addition	-----	chiral pool	11 (12%) ^b
4	2003	Trost ^[32]	(+)-C (+)-D (+)-E	Intramolekulare konjugierte Addition	Diin-Cyclisierung	chiral pool	9 (12%) ^{b,c}
5	2004	Ciufolini ^[33]	(-)-C	Oxidative Spirocyclisierung	Reduktive Aminierung	chiral pool	18 (15%) ^b
6	2004	Kibayashi ^[34]	(+)-C	Grignard-Addition an Imin	Enamin-Addition, konjugierte Addition	chiral pool	14 (9%) ^a
7	2004	Hsung ^[35]	(+)-C (+)-D (+)-E	Aza-Prins-Cyclisierung	Aza-Michael-Addition	chiral pool	9 (11%) ^b
8	2006	Hsung ^[37]	(-)-C	[3+3]-Cyclo-Addition	Konjugierte Addition	chiral pool	22 (5%) ^b
9	2006	Shibasaki ^[38]	(+)-C	Tandem Cyclisierung	asym. Michael-addition	asym. Synthese	6 (9%) ^a
10	2010	Padwa ^[41]	(±)-C	Dipolare Cycloaddition	Reduktive Cyclisierung, basen-induzierte Cyclisierung	<i>rac</i>	13 (4%) ^b
11	2010	Donohoe ^[42]	(±)-C formal (±)-A	Grignard-Addition an Iminiumion	Zweifache nucleophile Substitution	<i>rac</i>	13 (3%) ^a
12	2011	Renaud ^[43]	(±)-C	Carboazidierung	Zweifache reduktive Aminierung	<i>rac</i>	15 (11%) ^b

^aAusbeute ausgehend von einer bekannten Vorstufe. ^bAusbeute ausgehend von kommerziell erhältlichem Startmaterial. ^cAusbeute ausgehend von der längsten linearen Synthesesequenz.

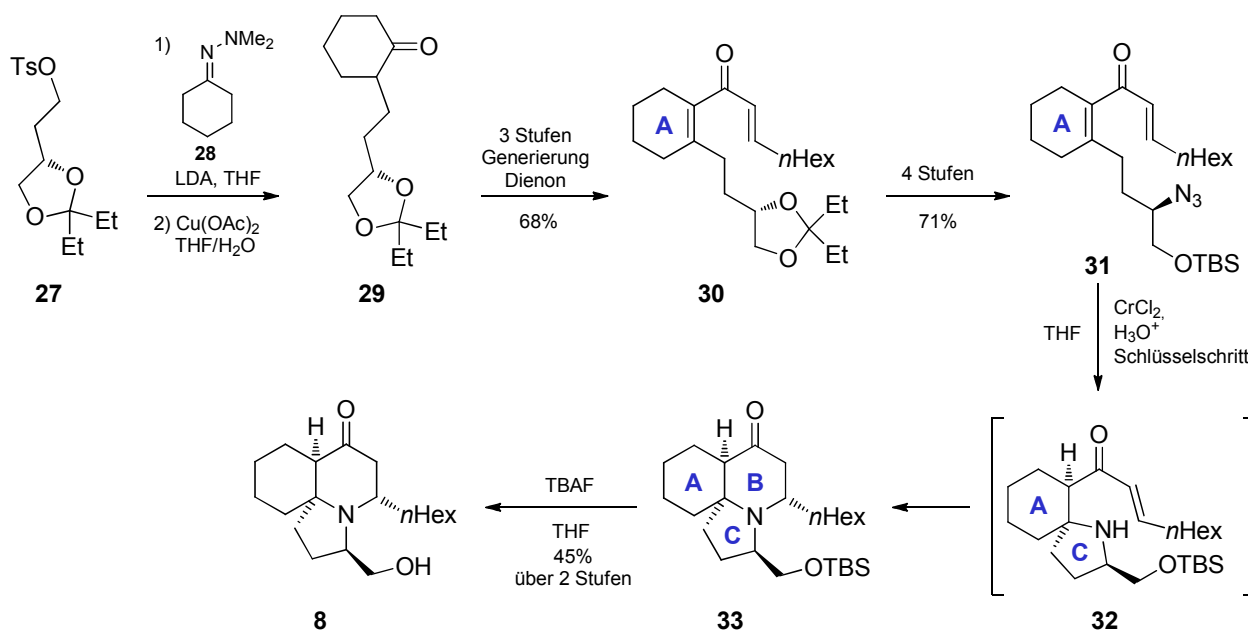
Erste Totalsynthesen von Vertretern der Cylindricinklasse gelangen der Arbeitsgruppen von *B. B. Snider*^[29] (#1) im Jahre 1997 und wenig später *C. H. Heathcock*^[30] (#2), die beide Synthesezugänge zu racemischen Mischungen der Cylindricine A und B veröffentlicht haben. In Bezug auf die enantioselektiven Totalsynthesen ist darüber hinaus auffällig, dass meistens auf eine Verbindung des *chiral pools* als Chiralitätsquelle zurückgegriffen wurde (s. Tabelle 2.1, #3-8). Lediglich die Totalsynthese *M. Shibasakis* konstruiert unter Verwendung eines chiralen Organokatalysators über eine Kaskade von Cyclisierungen enantioselektiv einen Vertreter der Cylindricinklasse (s. Tabelle 2.1, #9).^[38-39]

Mehrere Übersichten stellen die Entwicklung der Cylindricinsynthesen und Totalsynthesen deren Alkaloidverwandten im historischen Kontext dar, wobei der 2006 veröffentlichte Übersichtsartikel von *S. M. Weinreb*^[44] in besonders ausführlicher Weise einen Überblick über die erfolgreichen Synthesen und Syntheseveruche der Cylindricine, Lepadiformine und von Fascicularin bis zum Erscheinungsdatum ermöglicht.

Nachfolgend werden drei in der Literatur beschriebene Synthesezugänge zu Cylindricin C vorgestellt, die durch ihren strategisch innovativen Aufbau des tricyclischen Grundkörpers Meilensteine in der Cylindricinsynthese darstellen und dadurch weitere Totalsynthetiker inspiriert haben.

Die erste enantioselektive Totalsynthese eines Cylindricins gelang der Gruppe von *G. Molander* im Jahre 1999.^[31] Der Schlüsselschritt zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts ist eine zweifache intramolekulare Michael-Addition eines Amins an ein Dienon.

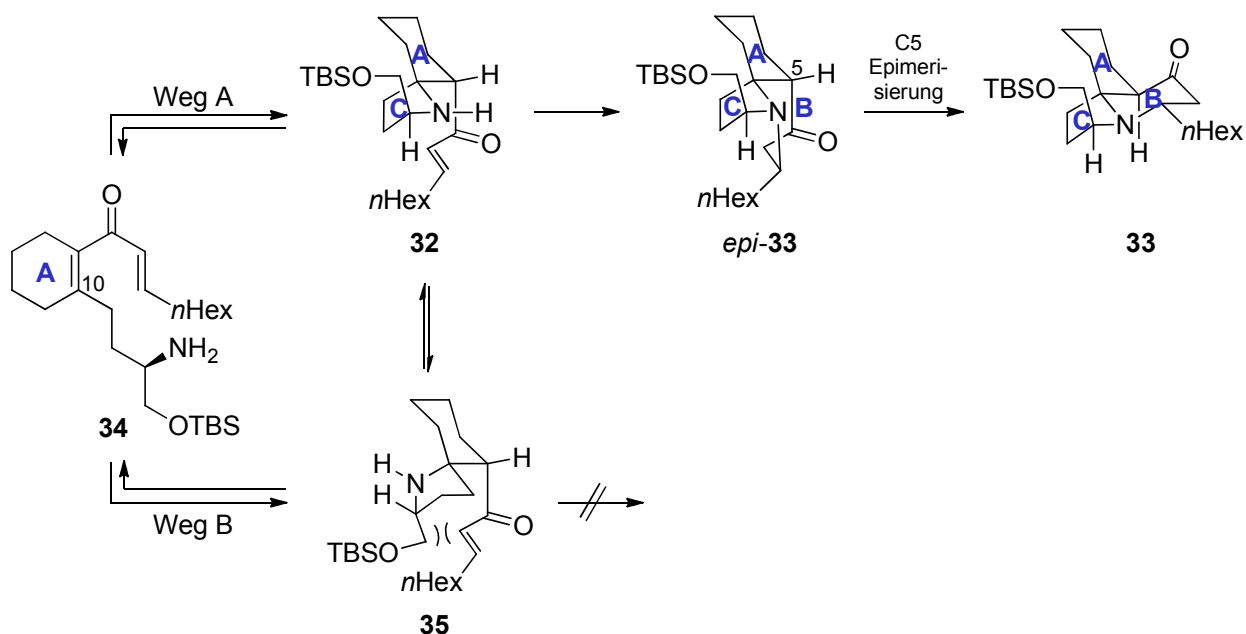
Ausgehend vom enantiomerenreinen Tosylat **27**, welches sich auf Cyclohexanon und (*S*)-(-)-1,2,4-Butantriol zurückführen lässt,^[45] konnte das Hydrazonderivat **28** in α -Position alkyliert und anschließend Cu(II)-vermittelt unter Erhalt der Acetalschutzgruppe zum Cyclohexanonderivat **29** hydrolysiert werden (s. Schema 2.1).



Schema 2.1: Enantioselective Synthese von Cylindricin (-)-C **8** nach G. Molander (Chiralitätsquelle: *chiral pool*).^[31]

Das aus **29** hervorgehende Enoltriflat wurde anschließend unter Stille-Bedingungen zum Dienon **30**, den späteren doppelten Michael-Akzeptor, umgesetzt. Nach Schutzgruppenmanipulationen und der selektiven Einführung der Azidgruppe unter den Bedingungen einer nukleophilen Substitution, steht nun mit dem Azid **31** ein maskiertes Nukleophil zur Verfügung, welches durch Reduktion zum Amin mittels Cr^{2+} im wässrig saurem Medium die doppelte intramolekulare konjugierte Addition zum zweifachen Ringschluss einleiten kann. Nach Versetzen mit TBAF als Desilylierungsreagenz, konnte der Naturstoff (-)-Cylindricin C mit der gewünschten Konfiguration erhalten werden.

Der stereochemische Verlauf der zweifachen Aza-Michael-Reaktion kann über die jeweiligen Übergangszustände erklärt werden (s. Schema 2.2).

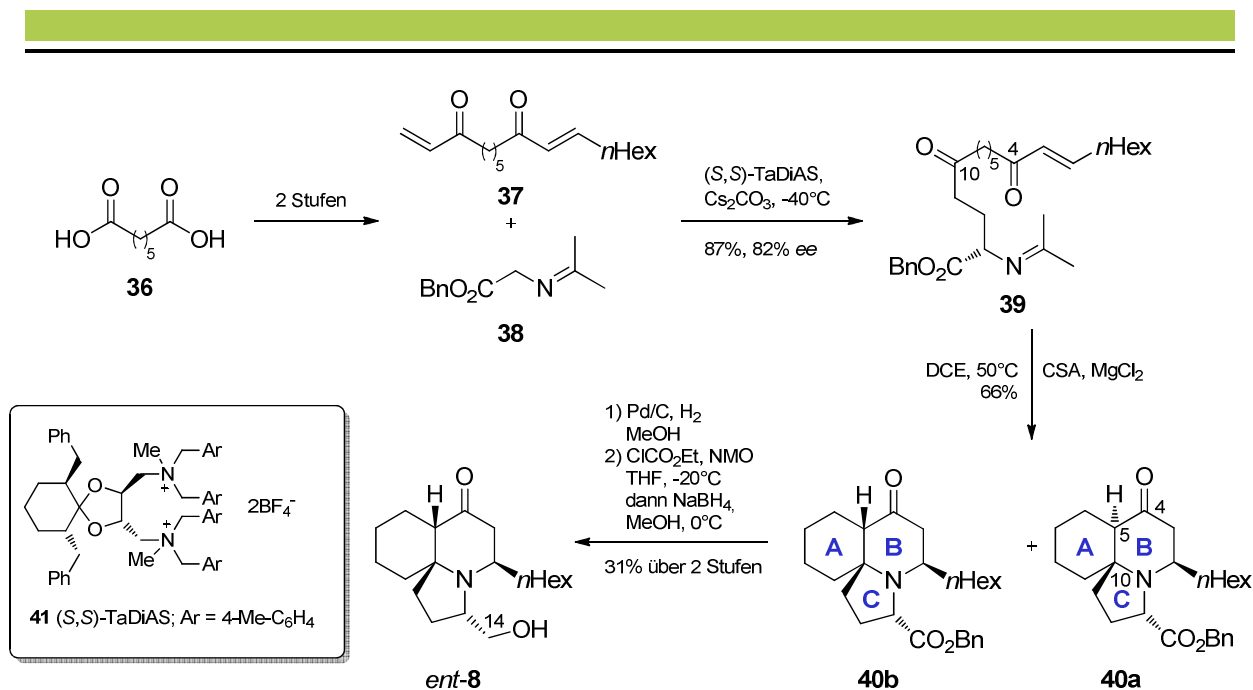


Schema 2.2: Postulierter Mechanismus der stereoselektiv verlaufenden zweifachen Michael-Addition.^[31]

Hierbei wird deutlich, dass die Stereoinduktion auf das quartäre Kohlenstoffatom C10 aufgrund des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyldimethylsilyloxy-Substituenten festgelegt wird. Der vorausgehende Angriff des Amins auf das tetra-substituierte Enon **34** kann zunächst aus zwei Halbräumen erfolgen, wodurch, Weg B folgend, sterische Hinderung zwischen der Alkenseitenkette und der Silyloxymethylgruppe in **35** auftreten kann. Über den Reaktionspfad A wird das deutlich weniger sterisch gehinderte Diastereomer **32** gebildet. Beide Diastereomere stehen aufgrund der Reversibilität der Michael-Addition über das freie Amin **34** im Gleichgewicht, wodurch es lediglich zur Bildung des zweifach-Additionsproduktes *epi*-**33** kommt, bei dem nach einer Epimerisierung an C5 zu **33** die *n*Hexyl-Seitenkette in äquatorialer Position orientiert vorliegt.

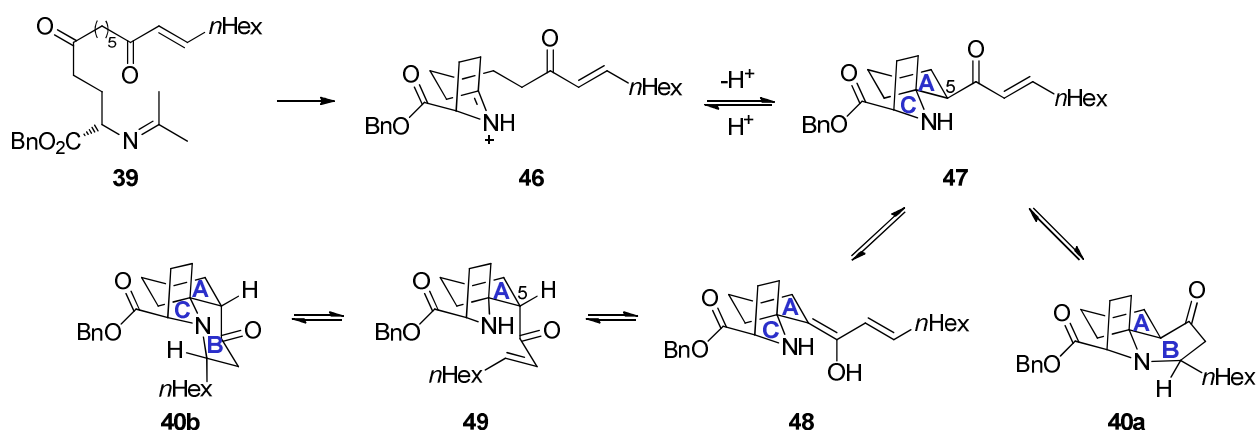
G. Molander konnte anhand seiner Synthese eindrucksvoll zeigen, inwiefern ein vorgegebenes Stereozentrum die kontrollierte Bildung dreier weiterer Zentren, im Rahmen einer effizienten Syntheseroute, induziert.

Im Jahre 2006 publizierte die Gruppe um *M. Shibasaki* eine sechsstufige Totalsynthese von (+)-Cylindricin C.^[38] In beeindruckender Manier konnten sie einen eigens entwickelten zweizentren Organokatalysator **41** TaDiAS (Tatrat-derivatisiertes Diammoniumsalz) als Stereoinduktor zum selektiven Aufbau des tricyclischen Grundkörpers nutzen (s. Schema 2.3). Dabei ist das Phasentransferreagenz TaDiAS **41** in der Lage, Alkylierungs-, Michael- und Mannich-artige Reaktionen effizient zu katalysieren.^[46-48]



Schema 2.3: Totalsynthese von (+)-Cylindricin C **ent-8** von M. Shibasaki (Chiralitätsquelle: asymmetrische Michael-Addition).^[38]

Ausgehend von Pimelinsäure **36** konnte das Dienon **37** in zwei Stufen synthetisiert werden und als Michael-Akzeptor für die Glycin Schiffbase **38** fungieren. Nach intensivem Studium der Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Michael-Addition des Iminoesters **38** hinsichtlich der Regio- und Enantioselektivität am geringer substituierten Enon, konnte unter Verwendung des Organokatalysators **41** der α -chirale Iminoester **39** in guter Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 82\%$ synthetisiert werden. Das auf diese Weise kontrolliert aufgebaute Stereozentrum hat in der sich anschließenden Synthesesequenz einen dramatischen Effekt auf die Generierung der drei weiteren Stereozentren. Unter schwach sauren Bedingungen wird eine Tandem Mannich/Aza-Michael-Reaktion initiiert, welche zur Bildung der Diastereomere **40a** und **40b** führt. Die Selektivität variiert stark in Abhängigkeit des verwendeten lewis-sauren Additivs, wobei letztlich die Verwendung von MgCl_2 das gewünschte Diastereomer **40b** im Verhältnis 2:1 gegenüber **40a** entstehen lässt. Eine zweistufige Manipulation der funktionalisierten Methylgruppe an C14 schließt die kurze und in ihrer Effizienz bislang unübertroffene Totalsynthese von (+)-Cylindricin C **ent-8** ab. Ausgehend vom Vorläufer **40a** gelang kurze Zeit später darüber hinaus die Totalsynthese von (-)-Lepadiformin A **19**.^[39] Dabei postuliert M. Shibasaki einen möglichen Mechanismus zur Dreifachcyclisierung, welcher in Schema 2.4 dargestellt ist.



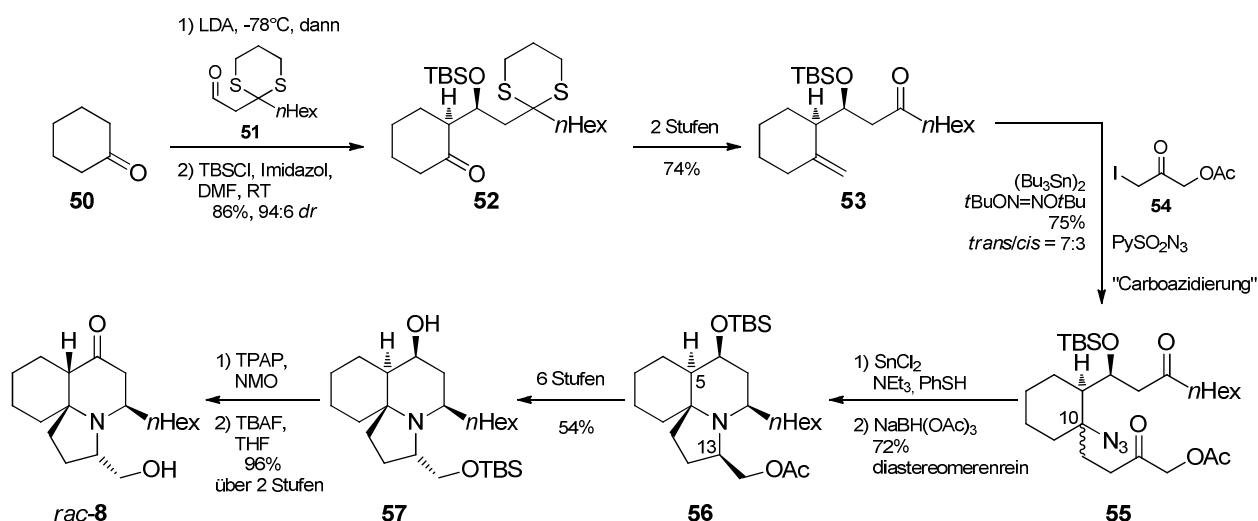
Schema 2.4: Postulierter Mechanismus zur Dreifachcyclisierung von *M. Shibasaki*.^[39]

Als Auftaktschritt wird eine Transiminierung Kondensationsreaktion unter Bildung des favorisierten Pyrrolidiniumions **46** angenommen. Der intramolekularen Mannich-Reaktion folgend wird Ring A sowie das chirale Azaspirozentrum in **47** generiert. Hier stehen nun zwei Reaktionspfade zur Verfügung, wobei die direkte Michael-Addition ausgehend von **47** zur Bildung des *trans*-verbrückten Azadecalins **40a** führt. Außerdem ist eine Enolisierungssequenz über Intermediat **48** denkbar, welche zur Inversion der Konfiguration am α -chiralen Kohlenstoffatom C5 führt und im Epimer **49** mündet. Die nun ablaufende Aza-Michael-Addition führt nun zum *cis*-verbrückten Azadecaline, wie es die Struktur der Cylindricine erfordert. Durch das notwendige Durchlaufen des Enolisierungsschrittes lässt sich der große Einfluss der dabei untersuchten Lewissäuren verdeutlichen, welcher durch Chelatisierung der freien Hydroxy- und Aminogruppe begünstigt wird.

Der Syntheseweg *M. Shibakis* verdeutlicht die enorme Effizienz von Kaskadencyclisierungsreaktionen, wobei der komplette stereoselektive Aufbau aller drei Ringe durch Konjugationsadditionen geleistet wird und so zu einer Minimierung an Synthesestufen führt.

Eine erst kürzlich 2011 veröffentlichte Arbeit *P. Renauds* verfolgt die Strategie, die Cyclisierungsschritte zum Aufbau des Piperidin- und Pyrrolidinrings nach Generierung des chiralen Zentrums an C10 durchzuführen.^[43] Die Schlüsselschritte bilden hier eine Carboazidierung gefolgt von einer intramolekularen bis-reduktiven Aminierung.

Über eine *anti*-selektive Aldolreaktion des Lithiumenolats von Cyclohexanon **50** und Aldehyd **51** konnte nach Silylierung des freien Alkohols das Thioacetal **52** im Diastereomerenverhältnis $dr = 94:6$ synthetisiert werden (s. Schema 2.5).



Schema 2.5: Stereounselektive Totalsynthese von (±)-Cylindricin C nach *P. Renaud*.^[43]

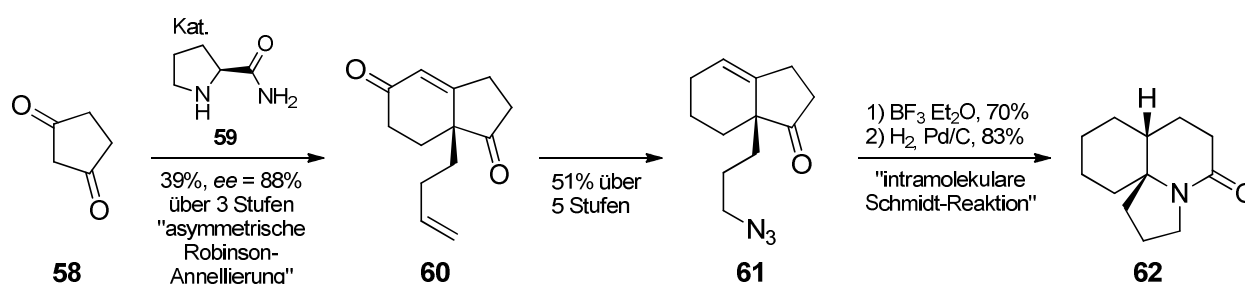
Dieses wurde den Reaktionsbedingungen einer Wittig-Reaktion unterworfen und unter oxidativen Bedingungen das Thioacetal entfernt. Der Carboazidierungsprecursor **53** wurde anschließend radikalisch, in einer (Bu_3Sn)₂ vermittelten Reaktion mit Iodid **54** und der Azidquelle PySO_2N_3 , *trans*-bevorzugt ($\text{trans/cis} = 7:3$), zum chromatographisch trennbaren Diastereomergemisch **55** umgesetzt. Nach intensiver experimenteller Arbeit gelang es schließlich, ein Eintopfsyntheseprotokoll zu entwickeln, welches den Zugang zum diastereomerenreinen Tricyclus **56** erlaubt. Während eine Epimerisierung an C5 zum gewünschten *cis*-Decalin bereits von *R. P. Hsung* in der Literatur beschrieben wurde,^[35] gestaltete sich die Epimerisierung an C13, trotz akzeptabler Ausbeute, über **57** hingegen als langwierig.

Diese aktuellste Synthese von *rac*-Cylindricin C und weitere^[41-42] zeigen ein nicht nachlassendes Interesse der Totalsynthetiker an der strukturell reizvollen Alkaloidklasse und belegen, wie *P. Renauds* Entwicklung der Carboazidierung, die Weiterentwicklung synthetischer Methoden in der Naturstoffchemie.

2.2 Synthetische Zugänge zu [5.6.6]-tricyclischen Grundgerüsten

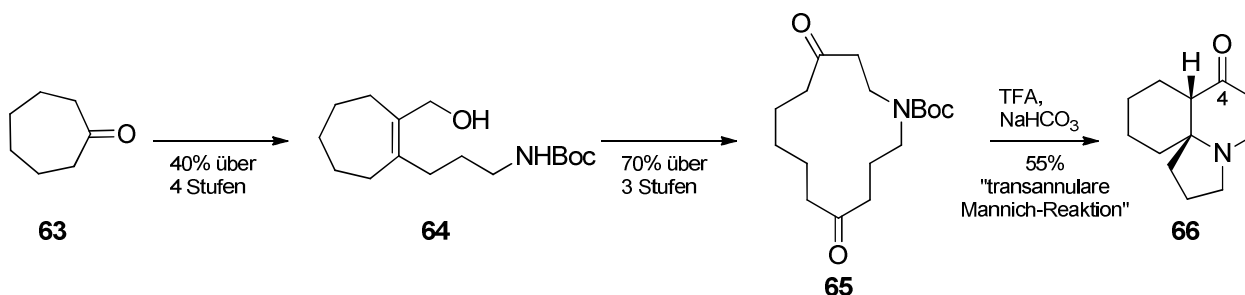
Parallel zur Entwicklung der Totalsynthesen von Cylindricinen wurden auch wertvolle Beiträge, in Bezug auf den Aufbau des [5.6.6]-tricyclischen Grundgerüsts, geleistet. Es konnten dabei sowohl *cis*-Azadecalin- als auch *trans*-Azadecalin tragende [5.6.6]-Tricyclen in kurzen Synthesesequenzen hergestellt werden, wie sie in den Cylindricin-/Polycitorol-Familien und Fascicularin/Lepadiformin-Familien vorkommen. Einige [5.6.6]-Tricyclen-Synthesen, welche ein *cis*-Azadecalin enthalten, werden im Folgenden näher präsentiert.

Eine elegante Möglichkeit schnell und effizient ein solches Grundgerüst stereokontrolliert aufzubauen, gelang *Y. Q. Tu* Gruppe über eine Prolinamid **59** katalysierte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion als Auftaktschritt (s. Schema 2.6).^[49] Diese asymmetrische Variante der Robinson-Annellierung lieferte das bicyclische Enon **60** mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 88\%$. Nach Reduktion des Enons und Etablierung der Azidgruppe, wurde der Bicyclus **61** den lewis-sauren Bedingungen einer intramolekular ablaufenden Schmidt-Reaktion unterzogen. Nach Hydrierung der Doppelbindung konnte mit Lactam **62** ein interessanter Vorläufer von Polycitorol hergestellt werden.



Schema 2.6: Aufbau des tricyclischen Lactams **62** nach *Y. Q. Tu*.^[49]

2009 beschrieb *D. Tanner* den Aufbau des tricyclischen Grundkörpers über eine transannuläre Mannich Reaktion (s. Schema 2.7).^[50] Dabei konnte zunächst das tetrasubstituierte Olefin **64** aus Cycloheptanon **63** in einer vierstufigen Synthesesequenz bestehend aus einer Homologisierung, Wittig-Reaktion, Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung und einer Suzuki-Kupplung synthetisiert werden. In weiteren drei Stufen konnte der 13-gliedrige Makrocyclus **65** über eine Tosylierung, Ringschluß zum Bicyclus und einer Ozonolyse aufgebaut werden. Nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure bildet sich nun ein bicyclisches Iminiumion, welches intramolekular eine Enol-Addition diastereoselektiv vollzieht und den Tricyclus **66** als Racemat bildet. Dieser enthält bereits die Carbonylgruppe in der erforderlichen Position C4 für eine Totalsynthese von Cylindricinen.



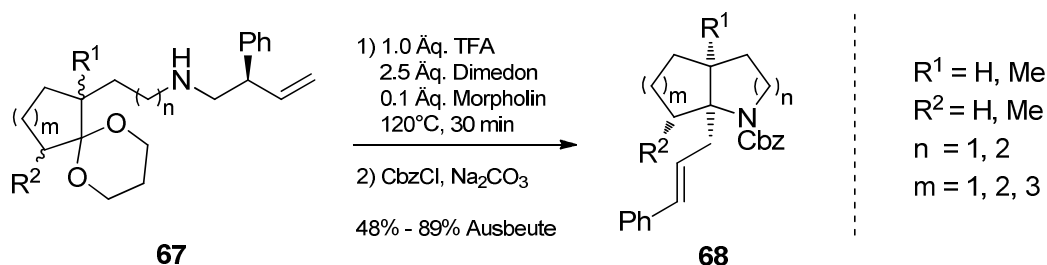
Schema 2.7: Synthese des tricyclischen Grundgerüsts der Cylindricine nach *D. Tanner*.^[50]

Weitere Synthesemethoden zum enantioselektiven Aufbau der *cis*-verbrückten 1-Azabicyclischen Substruktur werden nun im Folgenden näher beschrieben.

2.3 Synthetische Zugänge zum enantioselektiven Aufbau von 1-Azabicyclen

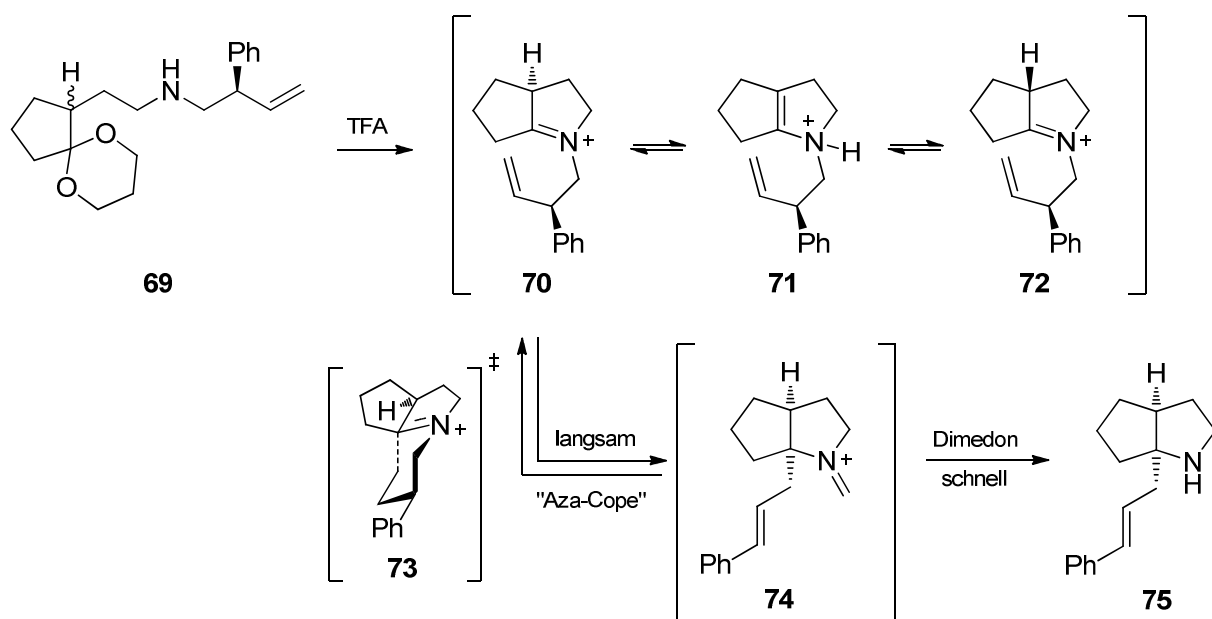
Vor kurzem gelang es der Arbeitsgruppe um *L. E. Overman* einen eleganten Syntheseweg zu angular substituierten *cis*-verbrückten 1-azabicyclischen Verbindungen aufzuzeigen.^[51] Mittels einer Aza-Cope Umlagerung gelangten sie über eine dynamisch kinetische Racematspaltung zu enantiomerenreinen 1-Azabicyclen **68**, einem Strukturmotiv, welches sich in den Cylindricinen wiederfindet (s. Schema 2.8).

Intensive Studien bezüglich des Einflusses der asymmetrischen Induktion haben ergeben, dass ein Phenylsubstituent in der Allylposition von **67** den höchsten Grad des Chiralitätstransfers leisten kann. Dabei können Azabicyclen **68** unter den in Schema 2.8 gezeigten Reaktionsbedingungen mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 99\%$ erhalten werden.



Schema 2.8: Enantioselektive Synthese von substituierten 1-Azabicyclen **68**.^[51]

Mechanistische Einblicke konnten durch Deuterierungsexperimente erlangt werden, die auf ein schnelles Iminiumion/Enammonium-Gleichgewicht von **70** und **71** in Abwesenheit von Dimedon rückschließen lassen (s. Schema 2.9). Aus weiteren Voruntersuchungen lässt sich ableiten, dass unter sauren Bedingungen, Aminoketale der Gestalt **69** ein vorgelagertes Gleichgewicht bilden. Dieses setzt sich aus den epimeren Iminiumionen **70** und **72** zusammen, welche und über das Enammoniumion **71** verknüpft sind. Weiter wird angenommen, dass vorwiegend aus dem Iminiumion Diastereomer **70** eine kationische 2-Aza-Cope Umlagerung über die bevorzugte Sesselkonformation **73** zum thermodynamisch labilen Iminiumion **74** initiiert wird. Wird Dimedon zugegeben, reagiert dieses schnell und irreversibel zum Azabicyclus **75**, bevor es zum vorgelagerten Gleichgewicht rückequilibrieren kann.

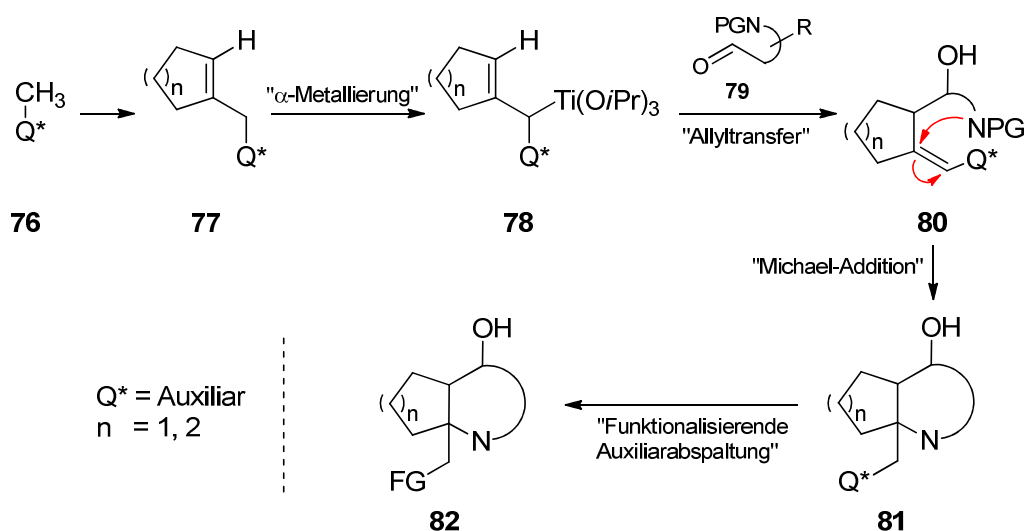


Schema 2.9: Postulierter Mechanismus der dynamisch kinetischen Diastereomeren-differenzierung bei der Darstellung von *cis*-substituierten 1-Azabicyclen nach L. E. Overman.^[51]

2.4 Darstellung von enantiomerenreinen hochsubstituierten 1-Azadecalinen nach M. Reggelin

Im Arbeitskreis M. Reggelin wurde eine Auxiliar-basierende Methode entwickelt, welche einen effizienten und konstitutionell breiten Zugang zu enantiomerenreinen 1-Azabicyclen ermöglicht.^[52-54]

Schema 2.10 zeigt eine allgemeine Darstellung eines Auxiliar-(Q*)-basierenden stereoselektiven Aufbaus von 1-heterosubstituierten angular funktionalisierten Bicyclen **82**. Ausgehend vom methylierten Auxiliar **76** werden cyclische Allylverbindungen der Gestalt **77** synthetisiert, deren α -titierte Derivate **78** über eine γ -Hydroxyalkylierung mit Aldehyden **79** zu 4-Hydroxyvinylverbindungen **80** reagieren. Eine intramolekulare Konjugationsreaktion generiert den Heterobicyclus **81**, welcher nach Abspaltung des Auxiliars Q* den Heterobicyclus **82** liefert. Aus dem Reaktionsschema geht hervor, dass das dabei verwendete chirale Auxiliar Q* mehreren Anforderungen genügen muss.



Schema 2.10: Allgemeine Darstellung der Auxiliar-basierenden Methode zur stereoselektiven Synthese von Azabicyclen nach *M. Reggelin*. Q^* steht für das chirale Auxiliar; FG für functional group.

Im Folgenden wird unter Berücksichtigung von fünf Anforderungen diskutiert, weshalb sich gerade chirale Sulfoximine als Auxiliare in hervorragender Weise hierfür eignen.

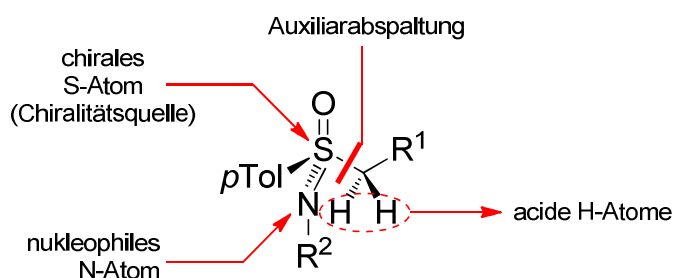


Abbildung 2.2: Sulfoximin als chirales Auxiliar mit indizierter Aufgabenverteilung.

1. Strukturelle Anforderungen

Sulfoximine sind konstitutionell und konfiguratativ stabile Verbindungen, die ohne besondere Anforderungen in Reaktionen umgesetzt werden können.^[55] Sie können als chirale Azaanaloge von Sulfonen hinsichtlich ihrer Reaktivität eingeordnet werden, besitzen somit ein stereogenes Schwefelatom der Oxidationsstufe +VI mit niedrigem Redoxpotential und ein nukleophiles Stickstoffatom (s. Abbildung 2.2).

Aufgrund des stark elektronenziehenden Sulfoximinrestes, verfügen die in α -Position lokalisierten H-Atome über acide Eigenschaften ($\text{pK}_a \approx 32$), die durch starke Basen deprotoniert werden können und dadurch die Bildung von 2-metallierten Sulfoximinen gegeben ist. Aus diesem Grunde können Sulfoximine als C-Nukleophile reagieren und stellen eine äußerst interessante Substratklasse für asymmetrische C-C-Bindungsreaktionen dar.

2. Elektronenakzeptor und Stabilisierung von konfigurativen labilen Allylanionen

Intensive Studien über 2-metallierte Sulfoximine mittels 2D-NMR Experimenten,^[56-57] und *distance geometry* Berechnungen (*ensemble DDD*)^[58] konnten zeigen, dass Titana-2-alkenylsulfoximine konfigurativen stabile Zwischenstufen darstellen.

3. Eignung als Allyltransferreagenz

Diese beschriebene C-Nukleophilie kann unter anderem dazu genutzt werden, Syntheseäquivalente für asymmetrische Allylanionen zu realisieren. Metallierte 2-Alkenylsulfoximine ermöglichen über eine Reaktionssequenz von Hydroxyalkylierung, Eliminierung und Isomerisierung einen breiten Zugang zur gewünschten Substanzklasse.

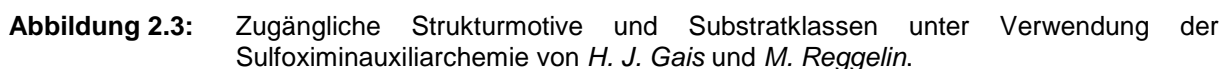
4. Guter Chiralitätstransfer bei inter- und intramolekularen Reaktionen

Intermolekulare Hydroxyalkylierungsreaktionen und intramolekulare Michael-artige Cyclisierungsreaktionen verlaufen substratkontrolliert hochdiastereoselektiv unter Generierung des entsprechenden Heterocyclus.

5. Funktionalisierende Abspaltung des Auxiliars

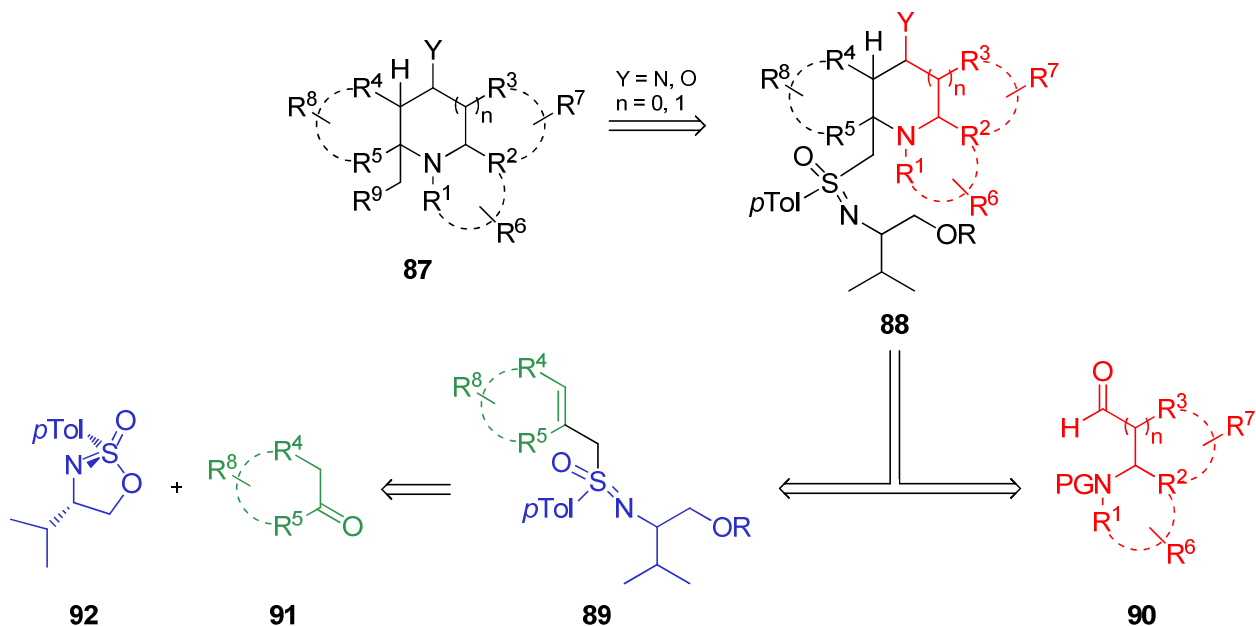
In Analogie zu C-S-Bindungsspaltungen von Sulfonen konnte eine Vielzahl von Desulfurierungsmethoden auf Sulfoximine übertragen und zusätzlich neue entwickelt werden. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass Auxiliar unter gleichzeitiger Generierung einer funktionellen Gruppe abzuspalten, was für weitere Syntheseschritte von großem Vorteil ist.

Im Lichte dieser Erkenntnisse hat sich die sulfoximinbasierende Auxiliarchemie in den letzten Jahren zu einem beliebten Forschungsgebiet entwickelt. Beispiele der mannigfaltigen Produktpalette die sich aus dieser Chemie ergeben, sind neben Homopropargylalkoholen **83**,^[59] mittelgroßen Carbocyclen **84**^[60] und 1-Azaspirocyclen **85**^[61] auch hochsubstituierte Oxa(poly)cyclen^[62-63] **86** und Aza(poly)cyclen^[52-53, 64] **87** (s. Abb. 2.3). Letztere Methode erwies sich dabei als außerordentlich leistungsstarkes Mittel zum stereokontrollierten Aufbau hochsubstituierter Azabicyclen **87** bezüglich der enormen Diversifizierungsvielfalt, welches in der Literatur einmalig ist.



2.4.1 Retrosynthese von Aza(poly)cyclen nach *M. Reggelin*

Im folgenden Schema 2.11 ist die retrosynthetische Analyse von Aza(poly)cyclen nach *M. Reggelins* Methode dargestellt. Die aufgezeigten Restgruppen R¹-R⁹ verdeutlichen den variablen Zugang zur maximalen strukturellen Vielfalt der Aza(poly)cyclen **87**. Diese lassen sich nach Abspaltung des Sulfoximinauxiliars auf die entsprechenden Vorläufer **88** zurückführen. Der final geschlossene Azacyclus kann dabei leicht aus den entsprechend substituierten Aminoaldehyden **90** und Alkenylsulfoximinien **89** stereokontrolliert aufgebaut werden. Die 2-Alkenylsulfoximine **89** selber gehen über eine fünfstufige Synthesesequenz aus der entsprechenden Carbonylverbindung **91** und dem cyclischen Sulfonimidat **92** hervor.



Schema 2.11: Retrosynthetische Analyse von Aza(poly)cyclen unter Verwendung *M. Reggelins* Methode.

Im Folgenden wird auf die Synthese der Ausgangsverbindung Sulfonimidat **92** und den für die spätere Cyclisierung benötigten 2-Alkenylsulfoximin **89** als chirale Schlüsselintermediate näher eingegangen.

2.4.2 Synthese der enantiomerenreinen cyclischen Sulfonimide

Wie bereits zuvor erwähnt, lassen sich 2-Alkenylsulfoximine **89** auf die *like* konfigurierten cyclischen Sulfonimide **92** und *ent*-**92** zurückführen (s. Abbildung 2.4).

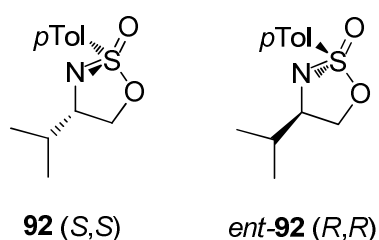
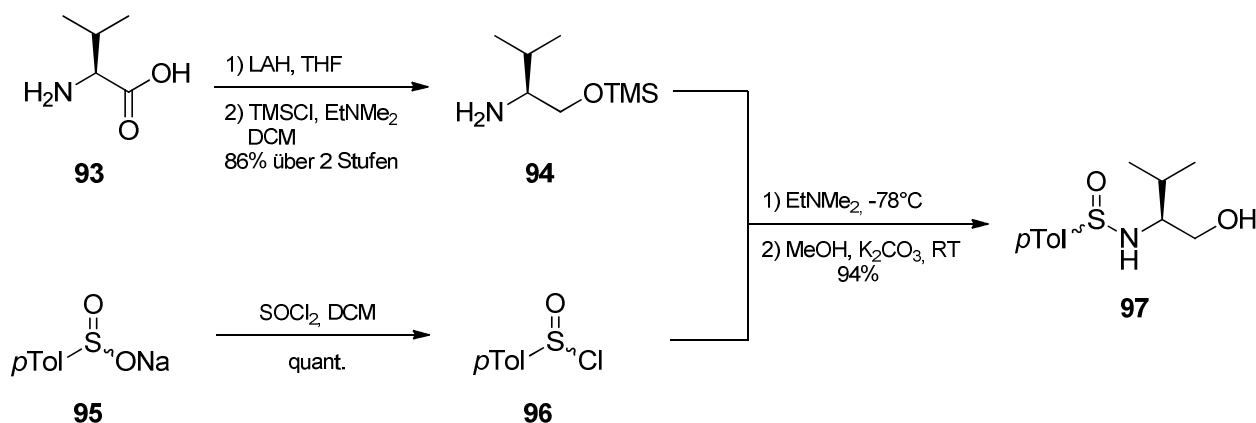


Abbildung 2.4: Ausgangsverbindungen **92** und *ent*-**92**.

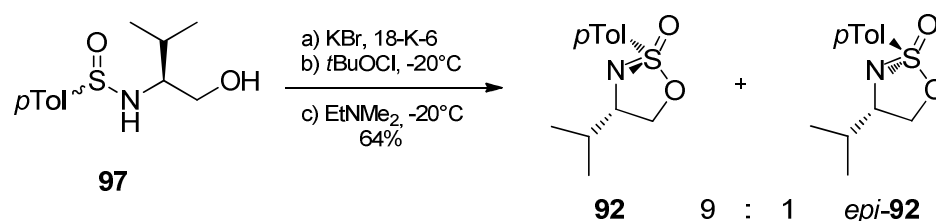
Die Synthese beider Verbindungen erfolgt in drei Stufen ausgehend von (*S*)-Valin **93** bzw. (*R*)-Valin. Am Beispiel des (*S*)-Valins **93** ist im Schema 2.12 die Anfangssequenz der Synthese zum Sulfinamid **97** dargestellt.



Schema 2.12: Synthese des Sulfonamids **97** als Epimerengemisch.

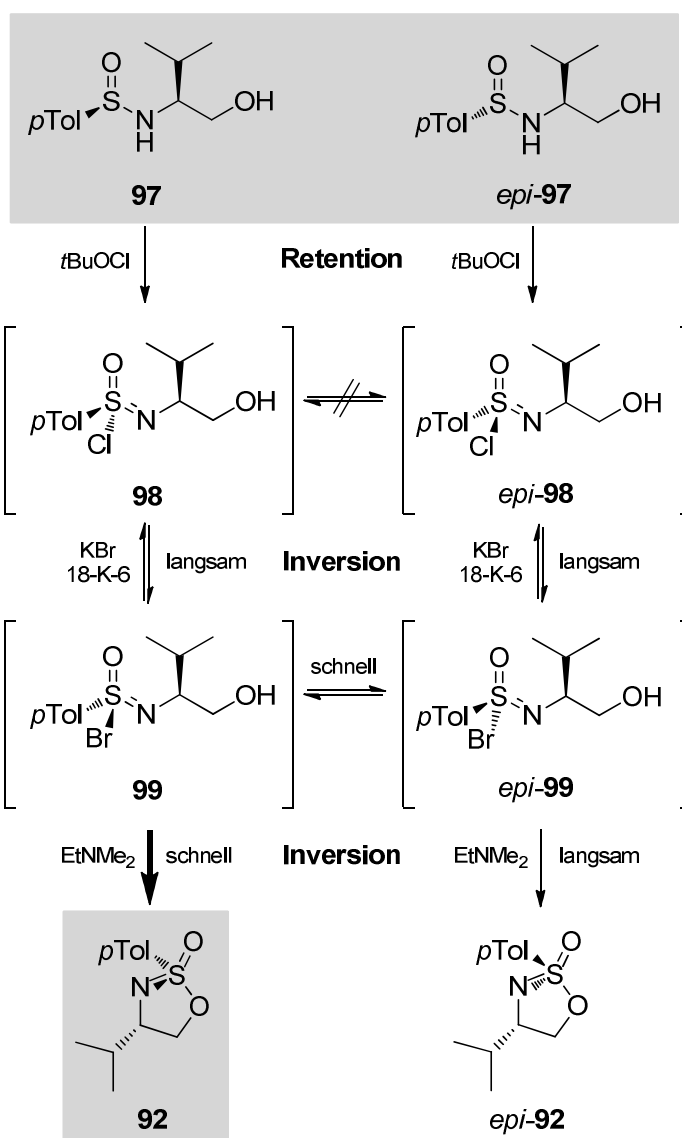
(*S*)-Valin **93** wird zunächst mit LAH zu Valinol reduziert und der Alkohol anschließend als Siloxylether **94** geschützt. Dieser wird mit *p*-Toluolsulfinsäurechlorid **96**, welches aus *p*-Tolylsulfinsäurenatriumsalz **95** durch Umsetzung mit Thionylchlorid hergestellt wird, zu einem 1:1-Gemisch des epimeren Sulfonamids **97** umgesetzt und anschließend unter schwach basischen Bedingungen in sehr guter Ausbeute entschützt.

Anschließend werden die Sulfonamide **97** unter den im Schema 2.13 gezeigten von *B. Junker* optimierten Reaktionsbedingungen zum anvisierten cyclischen Sulfonimidat **92** umgesetzt.^[65] Hierbei ist es von essentieller Bedeutung, Temperatur, den Zusatz von Kaliumbromid und 18-Krone-6 sowie die Zugabe von Dimethylethylamin exakt einzuhalten, um die entsprechend hohe Diastereoselektivität von 9:1 zu erreichen. Eine Isolierung des gewünschten Sulfonimidats **92** gelingt über eine Kristallisation aus MTBE, da das Epimer *epi*-**92** als öliges Produkt in der Mutterlauge verbleibt.



Schema 2.13: Synthese des cyclischen Sulfonimidats.

Der Mechanismus dieser oxidativen Cyclisierung ist im Schema 2.14 dargestellt.



Schema 2.14: Dynamisch-kinetische Diastereomerendifferenzierung des Cyclisierungsschritts.

Zunächst werden die im Verhältnis 1:1 eingesetzten Sulfinamide **97** und *epi-97* mit *tert*-Butylhypochlorit zu den Sulfonimidoylchloriden **98** und *epi-98* oxidativ chloriert. Nach Zugabe des Kronenethers 18-Krone-6 tritt eine phasentransferkatalytisch eingeleitete Transhalogenierung unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum zu den Sulfonimidoylbromiden **99** und *epi-99* ein, die im Gegensatz zu den Sulfonimidoylchloriden **98** und *epi-98* schnell epimerisieren und im stationären Gleichgewicht stehen. Dieser Sachverhalt konnte durch intensive NMR-spektroskopische Untersuchungen validiert werden.^[65-66] Wie sich herausstellte, cyclisieren die konfigurativen labilen Sulfonimidoylbromide **99** und *epi-99* nach Zugabe der Base Dimethylethylamin kinetisch differenziert im Verhältnis 9:1 zu den cyclischen Sulfonimiden **92** und *epi-92*. Diese Beobachtung lässt sich darauf zurückführen, dass der aus dem vorgelagerten Gleichgewicht

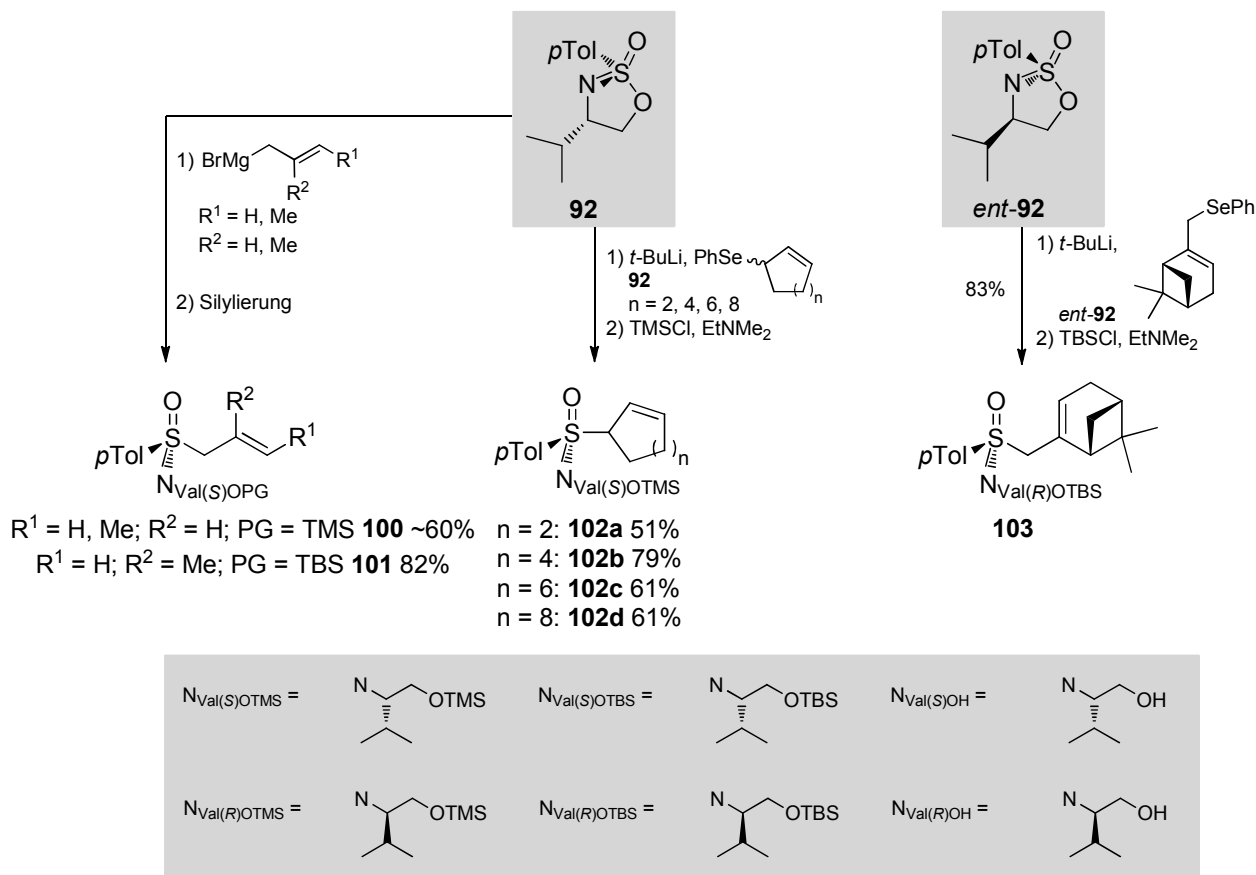
hervorgehende Cyclisierungsschritt zum Sulfonimidat **92** deutlich schneller verläuft als der konkurrierende Reaktionspfad zum entsprechenden Epimer *epi-92*.

Durch die beobachtete dynamisch-kinetische Diastereomerendifferenzierung ist daher ein Zugang zu enantiomerenreinen *like* konfigurierten cyclischen Sulfonimidaten gelungen, der in darauffolgenden Optimierungsarbeiten mit einem Upscaling auf 600 mmol Ansätze erweitert werden konnte.^[67] Die gleichsinnig konfigurierten cyclischen Sulfonimide **92** und *ent-92* stehen nun als Ausgangsubstanzen für die Synthese von 2-Alkenylsulfoximinen zur Verfügung.

2.4.3 Darstellung von enantiomerenreinen 2-Alkenylsulfoximinen

Cyclische Sulfonimide lassen sich unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum mit C-Nukleophilen unter Generierung einer neuen S-C-Bindung umsetzen. Diese generelle Methode ermöglicht einen breiten Zugang zu acyclischen als auch zu cyclischen Sulfoximinen (s. Schema 2.15). Hierbei wird bevorzugt auf die *like* konfigurierten Sulfonimide **92** und *ent-92* zurückgegriffen, da aus diesen 2-Alkenylsulfoximine hervorgehen, bei denen darauffolgende Allylübertragungen eine stärker ausgeprägte asymmetrische Induktion aufweisen.

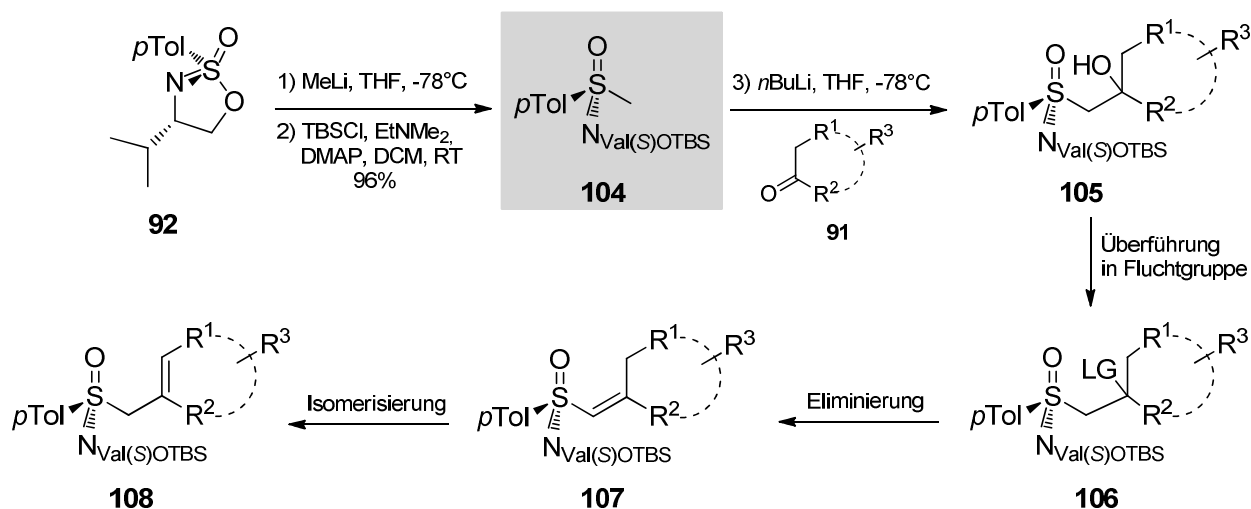
Eine Möglichkeit zur Darstellung von acyclischen Alkenylsulfoximinen **100** und **101** bietet die Umsetzung mit Grignard-Reagenzien, die im Schema 2.15 links dargestellt ist.^[67-69] Jedoch stellte sich heraus, dass diese sich zur Darstellung von cyclischen Alkenylverbindungen mit einem α -ringinternen C-Atom, aufgrund einer geringen Selektivität gegenüber Wurtz-Kupplungsprodukten, nicht eignen. Eine interessante Alternative stellen Allylselenidverbindungen dar, die nach einer Transmetallierungsreaktion mit *t*-BuLi und anschließender Umsetzung mit **92** die Addition verschieden großer Ringsubstituenten am Schwefelzentrum **102a-d** realisieren (s. Schema 2.15, Mitte).



Schema 2.15: Synthese zahlreicher 2-Alkenylsulfoximine aus der direkten Umsetzung der cyclischen Sulfonimide **92** und **ent-92** mit metallorganischen Reagenzien.

Eine experimentelle Erweiterung gelang daraufhin *M. Gerlach* mit der ersten Synthese eines 2-Alkenylsulfoximins **103**, welches ein exocyclisches α -Kohlenstoffatom trägt.^[63, 70] In sehr guter Ausbeute von 83% konnte er Myrtenylphenylselenid nach einer Transmetallierung mit $t\text{-BuLi}$ und einer ringöffnenden nukleophilen Substitution mit dem cyclischen Sulfonimidat **ent-92** umsetzen (s. Schema 2.15, rechts).

Diese äußerst interessante Substanzklasse der α -exocyclischen 2-Alkenylsulfoximine **103** stellen, wie aus Schema 2.11 hervorgeht, wichtige Vorläuferverbindungen zur Synthese von hochsubstituierten 1-Aza(poly)cyclen dar. Ermutigt durch den Erfolg von *M. Gerlach* wurde ein Synthesezugang zu 2-Alkenylsulfoximin der Gestalt von **108** unter Vermeidung von hochtoxischen Organoselenverbindungen entwickelt, welcher über Methylsulfoximin **104** als Zwischenstufe verläuft (s. Schema 2.16).^[53, 64-65] Das an der Valinolseitenkette siloxylsubstituierte Methylsulfoximin **104** ist in sehr guter Ausbeute von 96% in zwei Stufen aus dem cyclischen Sulfonimidat **92** nach nukleophiler Ringöffnung mit Methyllithium und anschließender Schützung mit TBSCl darstellbar. In Abhängigkeit des Substitutionsmusters der Carbonylverbindung **91** eröffnet sich nun eine Vielzahl weiterer Synthesemöglichkeiten zum Aufbau des gewünschten Alkenylsulfoximins **108**.



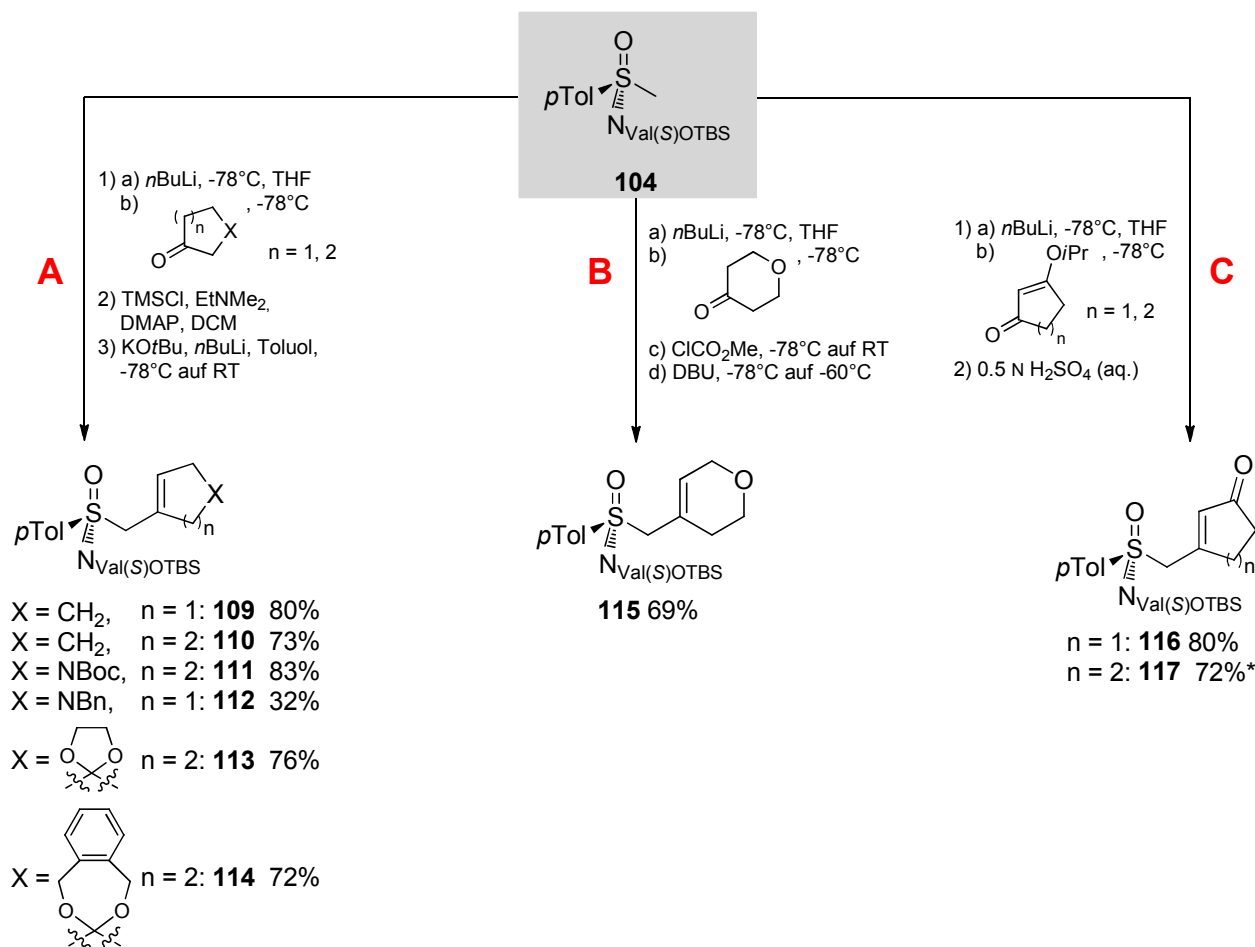
Schema 2.16: Indirekte Darstellung von 2-Alkenylsulfoximinen mit α -exocyclischen C-Atom über Methylsulfoximin **104**.

Unter Ausnutzung der C-H-Acidität der α -H-Atome des Methylsulfoximins **104**, kann die α -lithiierte Zwischenstufe mit cyclischen Carbonylverbindungen **91**, unter Generierung eines β -Hydroxysulfoximins **105**, zur Reaktion gebracht werden. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe steht nun mit Verbindung **106** ein System zur Verfügung, welches unter den Bedingungen einer Eliminierungsreaktion die Bildung von Vinylsulfoximin **107** ermöglicht. Diese sind in der Lage, vollständig zum endocyclischen 2-Alkenylsulfoximin **108** unter Erhalt der Stereoinformation des Schwefels zu isomerisieren. Die dreistufige Synthesesequenz aus Addition, Eliminierung und Isomerisierung wird künftig in dieser Arbeit kurz als AEI-Sequenz bezeichnet.

Im Folgenden werden drei Methoden vorgestellt, welche unter Verlauf der vorgestellten AEI-Sequenz einen Zugang zu endocyclischen 2-Alkenylsulfoximin **108** erlauben (s. Schema 2.17).

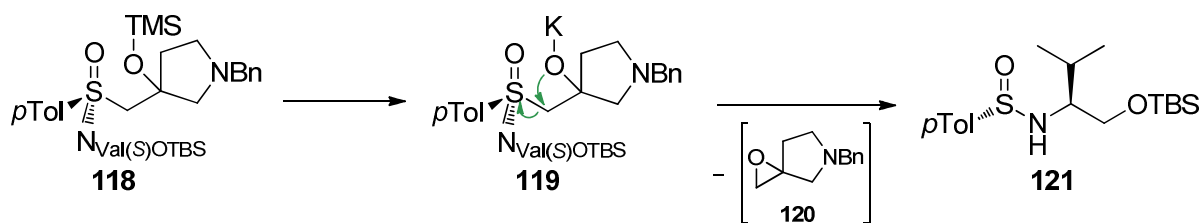
In der dreistufigen Methode **A** bildet die Deprotonierung des α -H-Atoms von Methylsulfoximin **104** mit *n*BuLi den Auftaktschritt. Die korrespondierenden α -lithiierten Sulfoximine werden anschließend mit den entsprechenden Cyclopentan- bzw. Cyclohexanonsubstraten zur Reaktion gebracht und daraufhin die β -Hydroxysulfoximine zu den als Abgangsgruppe fungierenden Trimethylsilylethern überführt. Anschließend werden diese unter Verwendung der Schlosser-Lochmann-Base (KOtBu/*n*BuLi = 1:2) unter Abspaltung von Trimethylsilanolat zu den entsprechenden Vinylsulfoximin bei -78°C eliminiert. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur tritt schließlich eine langsame, aber vollständig ablaufende Isomerisierung der Doppelbindung zu den gewünschten 2-Alkenylsulfoximin **108** ein. Über die Methode **A** konnten dabei die unsubstituierten

Cyclopentenyl- **109** und Cyclohexenyl-tragenden Sulfoximine **110** in guten Ausbeuten dargestellt werden.^[71]



Schema 2.17: Drei Methoden zur Synthese cyclischer 2-Alkenylsulfoximine ausgehend von Methylsulfoximin **104**. *Synthese des entsprechenden Enantiomers ausgehend von *ent*-**104**.

Wie *P. Böhle*^[53, 72] und *J. Köhl*^[67] zeigen konnten, lassen sich darüber hinaus die Reaktionsbedingungen **A** auch zur Darstellung der azacyclischen 2-Alkenylsulfoximine **111** und **112** anwenden. Während die Umsetzung des entsprechenden Piperidinons das gewünschte Produkt **111** in sehr guter Ausbeute (83%) liefert, wurde das N-Benzyl-azacyclopentenylmethylsulfoximin **112** in deutlich geringerer Ausbeute (32%) isoliert. Vermutlich ist letzteres Resultat auf den Eliminierungsschritt zurückzuführen, bei dem 27% des Sulfinamids **121** als Nebenprodukt isoliert werden (s. Schema 2.18). Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung ist, nach der konkurrierenden Abspaltung *n*Butyltrimethylsilans, die Bildung des Sulfoximin-kaliumalkoholats **119**, welches nach einer intramolekularen Epoxidierung Sulfinamid **121** als Abgangsgruppe generiert.^[67]



Schema 2.18: Postulierter Mechanismus zur Abspaltung des Sulfinamids **121** als Nebenreaktion des Eliminierungsschritts.

Weiterhin konnte die in Schema 2.17 gezeigte Methode **A** auch auf die Ketale **113** und **114** angewendet werden. Dadurch stehen Vorläufer zur Verfügung, die zu einem späteren Zeitpunkt nach Entfernung der Acetalschutzgruppe leicht diversifiziert werden können.

Es ist ebenfalls möglich, das pyranderivatisierte Sulfoximin **115** als weiteres heterocyclisches Sulfoximin zu synthetisieren. Hierbei war jedoch die Anwendung einer alternativen Methode **B** zur Darstellung von 2-Alkenylsulfoximininen nach *H. J. Gais*^[73] notwendig, da die Durchführung der etablierten Methode nach *M. Reggelin* eine Zersetzung des entsprechenden Trimethylsiloxans unter *Schlosser-Lochmann*-Bedingungen zur Folge hatte. Dieses konnte geschickt vermieden werden, indem durch Umsetzung mit Methylchlorformiat die Hydroxygruppe zum Kohlensäureester derivatisiert wurde, welcher anschließend nach Zugabe von DBU unter Abspaltung von CO₂ und Methanolat eliminiert und teilsomerisiert. Eine vollständige Isomerisierung zum Dihydropyran **115** trat schließlich nach 16 stündigem Erhitzen zum Rückfluss in Acetonitril ein.^[72]

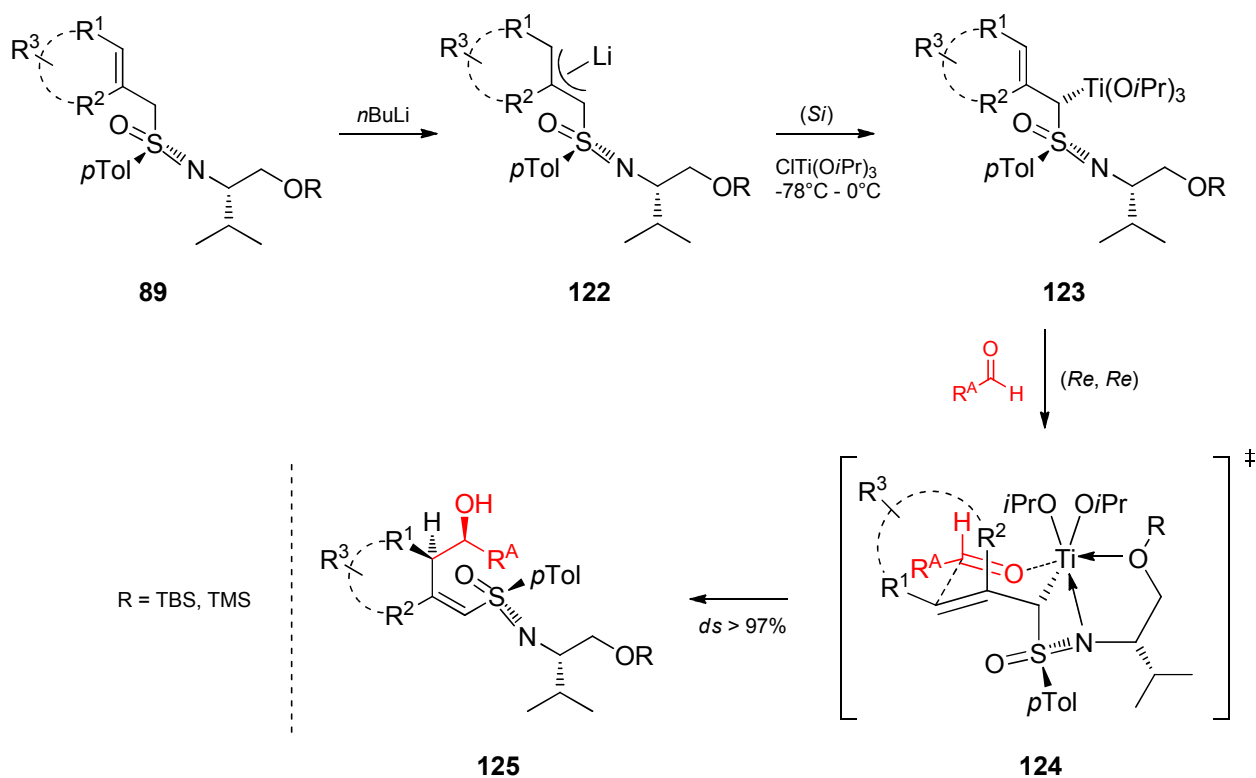
Einen weiteren Zugang zu interessanten chiralen Vorläuferverbindungen stellen die Cyclopentenon- **116** bzw. Cyclohexenon-substituierten **117** 2-Alkenylsulfoximine dar. Diese sind in guter Ausbeute über die in Schema 2.17 gezeigte Methode **C** zugänglich. Nach Deprotonierung des Methylsulfoximins und Umsetzung mit dem jeweiligen vinylogenen Ester werden nach saurer Enoletherspaltung und Dehydratisierung die gewünschten Sulfoximine **116** und **117** isoliert.^[67, 74]

Mit den eben diskutierten Synthesen bzw. Methoden zur Darstellung von 2-Alkenylsulfoximininen **89** steht nun eine Vielzahl an Ausgangsverbindungen für die, als Auftaktschritt für die 1-Aza(poly)cyclensynthese fungierende, asymmetrische γ -Hydroxyalkylierung zur Verfügung.

2.4.4 Stereoselektive γ -Hydroxyalkylierung von 2-Alkenylsulfoximinen

Profitierend von der C-H-Acidität von 2-Alkenylsulfoximinen **89**, können diese mit $n\text{BuLi}$ deprotoniert werden und mit Elektrophilen, wie beispielweise Aldehyden, stereounselektiv zur Reaktion gebracht werden. Vorarbeiten diesbezuglich wurden von *H. Weinberger*^[69] geleistet, der an offenkettigen Allylsulfoximinen dieses Reaktionsverhalten näher untersucht hat.

Findet eine Transmetallierung des lithiierten Sulfoximins in die entsprechende Organotitanspezies statt, werden bei der anschließenden Hydroxyalkylierung hohe Regio- und Diastereoselektivitäten ($ds > 97\%$) beobachtet. Im Schema 2.19 sind die Zwischenstufen der stereoselektiven γ -Hydroxyalkylierung, zur besseren Übersichtlichkeit nur am Beispiel von (*S,S*)-konfigurierten 2-Alkenylsulfoximinen gezeigt.



Schema 2.19: Mechanistische Einblicke in die stereoselektive γ -Hydroxyalkylierung von Aldehyden mit 2-Alkenylsulfoximin **89**.

Ausgehend von 2-Alkenylsulfoximinen **89** werden nach Umsetzung mit $n\text{BuLi}$ die konfiguratив und konstitutionell labilen lithiierten Sulfoximinspezies **122** erhalten.^[69, 71, 75-76] Diese stehen miteinander in einem vorgelagerten Gleichgewicht. Wird anschließend Chlortris(isopropoxy)titan zugegeben, erfolgt eine dynamisch-kinetisch diastereomeren-differenzierende Transmetallierung mit der bevorzugten Topizität *Si* zu α -Titanyl-Sulfoximin **123**. Diese sind auf der Zeitskala der darauffolgenden Hydroxyalkylierung konfiguratив stabil und ermöglichen einen diastereoselektiven Verlauf der Additionsreaktion.

Experimentelle Untersuchungen zur Stabilität von α -Titanyl-Sulfoximin **123** von S. Slavik konnten diese These bestätigen.^[77] Er stellte fest, dass durch Steigerung der Temperatur von -78°C auf 0°C keine Reduzierung der Diastereoselektivität der Reaktion zu beobachten ist.

Die bei der Hydroxyalkylierung neu geschaffenen chiralen Zentren am γ - und δ -Kohlenstoffatom der Sulfoximine werden dabei als Folge der Absolutkonfiguration des titanierten Kohlenstoffatoms festgelegt. So vollzieht sich, wie in Schema 2.19 dargestellt, der Angriff von (*S,S*)-konfigurierten Sulfoximin **123** auf den Aldehyd mit der Topizität Re^{Alk}, Re^{Ald} . Dabei wird angenommen, dass die Reaktion des Aldehyds mit der Allyltitanverbindung einen Zimmermann-Traxler-artigen Übergangszustand **124** durchläuft. Beide Reaktionspartner nehmen dabei eine sesselförmige Position ein, in der eine Koordination der Carbonylgruppe des Aldehyds durch das Titan erfolgt und der Rest R^A des Aldehyds aus energetischen Gründen pseudo-äquatorial orientiert ist. Darüber hinaus kann aufgrund der beobachteten *Z*-Konfiguration der Vinylsulfoximine **125** geschlossen werden, dass der Sulfoximinrest eine pseudo-axiale Position beim Durchlaufen des Übergangszustandes **124** einnimmt.^[71] Somit werden die Absolutkonfigurationen der neu geschaffenen stereogenen Zentren der γ -Hydroxyalkylierung über einen 1,3-Chiralitätstransfer ausgehend vom α -chiralen titanierten Kohlenstoffatom diktiert.

Wird anstelle des (*S,S*)-like konfigurierten 2-Alkenylsulfoximins **89** das entsprechende (*R,R*)-konfigurierte Enantiomer *ent*-**89** als Precursor der Allylübertragung eingesetzt, so folgt analog zum beschriebenen Mechanismus die Umsetzung zur Organotitanverbindung *ent*-**123** über einen *Re*-Seitenangriff. Anschließend wird der Aldehyd mit der Topizität *Si,Si* zum entsprechenden Enantiomer *ent*-**125** umgesetzt.

Der Methode folgend wurden zahlreiche Vinylsulfoximine im Arbeitskreis M. Reggelin synthetisiert, wovon einige β -cyclohexylsubstituierte Vertreter in der Abbildung 2.5 gezeigt sind. So konnten zum einen durch Umsetzung mit Aminoaldehyden die aminfunktionalisierten Vinylsulfoximine **126-130** -interessante Vorläufer für die Synthese von 1-Aza(poly)cyclen- in hervorragender Diastereoselektivität $ds > 97\%$ dargestellt werden.^[65, 72] Durch die geringe Basizität der Organotitanspezies ist es dabei unter anderem möglich, freie Indol und Dihydroindolderivate ohne Verlust der Diastereoselektivität erfolgreich einzusetzen. Zum anderen gelang die Umsetzung mit einem Zucker derivatisierten Aldehyd zum Vinylsulfoximin **131** und mit Benzaldehydderivaten zu den Verbindungen **132-133**.^[71-72] Hierbei konnten selbst sterisch überfrachtete Aldehyde erfolgreich umgesetzt werden, wobei die Darstellung von 4-Hydroxyvinylsulfoximin **133** aufgrund einer

gleichzeitig ablaufenden Retroadditionsreaktionen lediglich in moderater Ausbeute von 62% gelingt. Ebenfalls führt die doppelte Methylsubstitution an C5 am Cyclohexylring, wie in Verbindung **134**, zu einer Reaktivitätsenkung.^[63]

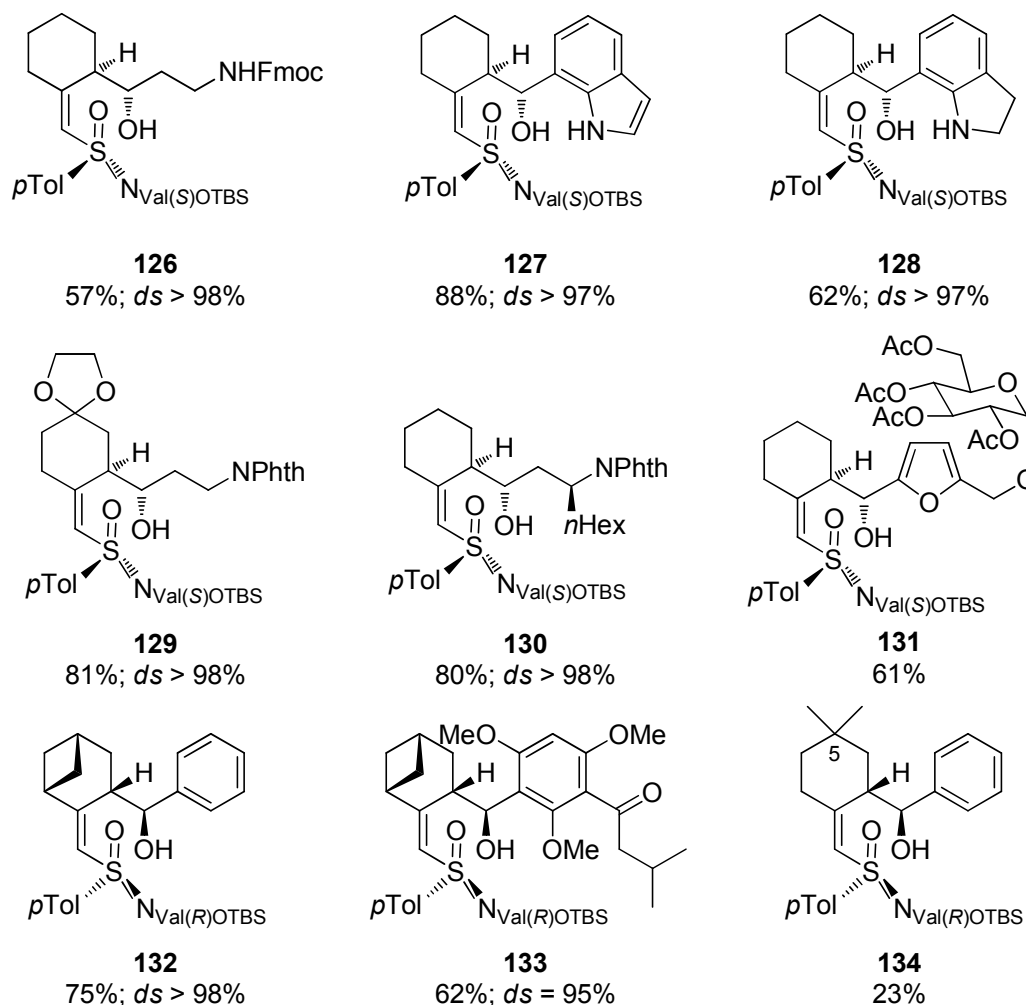
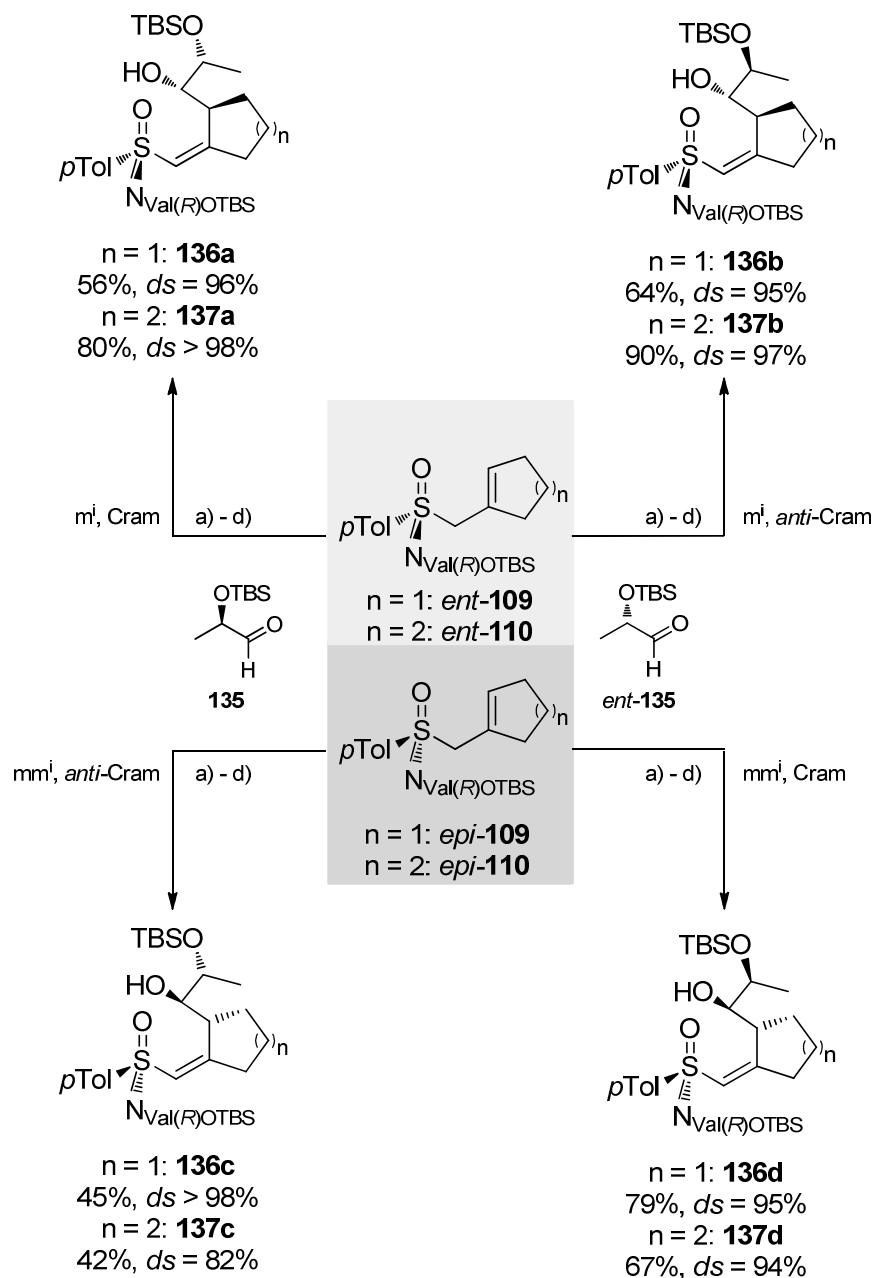


Abbildung 2.5: Übersicht im Arbeitskreis *M. Reggelin* synthetisierter 4-Hydroxyvinylsulfoximine.

T. Heinrich konnte in seinen Untersuchungen hinsichtlich des stereochemischen Einflusses (Cram-Selektivität) von α -chiralen Aldehyden in γ -Hydroxyalkylierungen feststellen, dass dieser vollständig durch das Titanreagenz überkompensiert wird.^[78] Dies verdeutlichte er anhand der im Schema 2.20 gezeigten Reaktionen der Cyclopentenyl- und Cyclohexenylsulfoximine *ent*-**109**, *epi*-**109** und *ent*-**110**, *epi*-**110** mit den enantiomerenreinen silylierten Lactaldehyden **135** und *ent*-**135**.



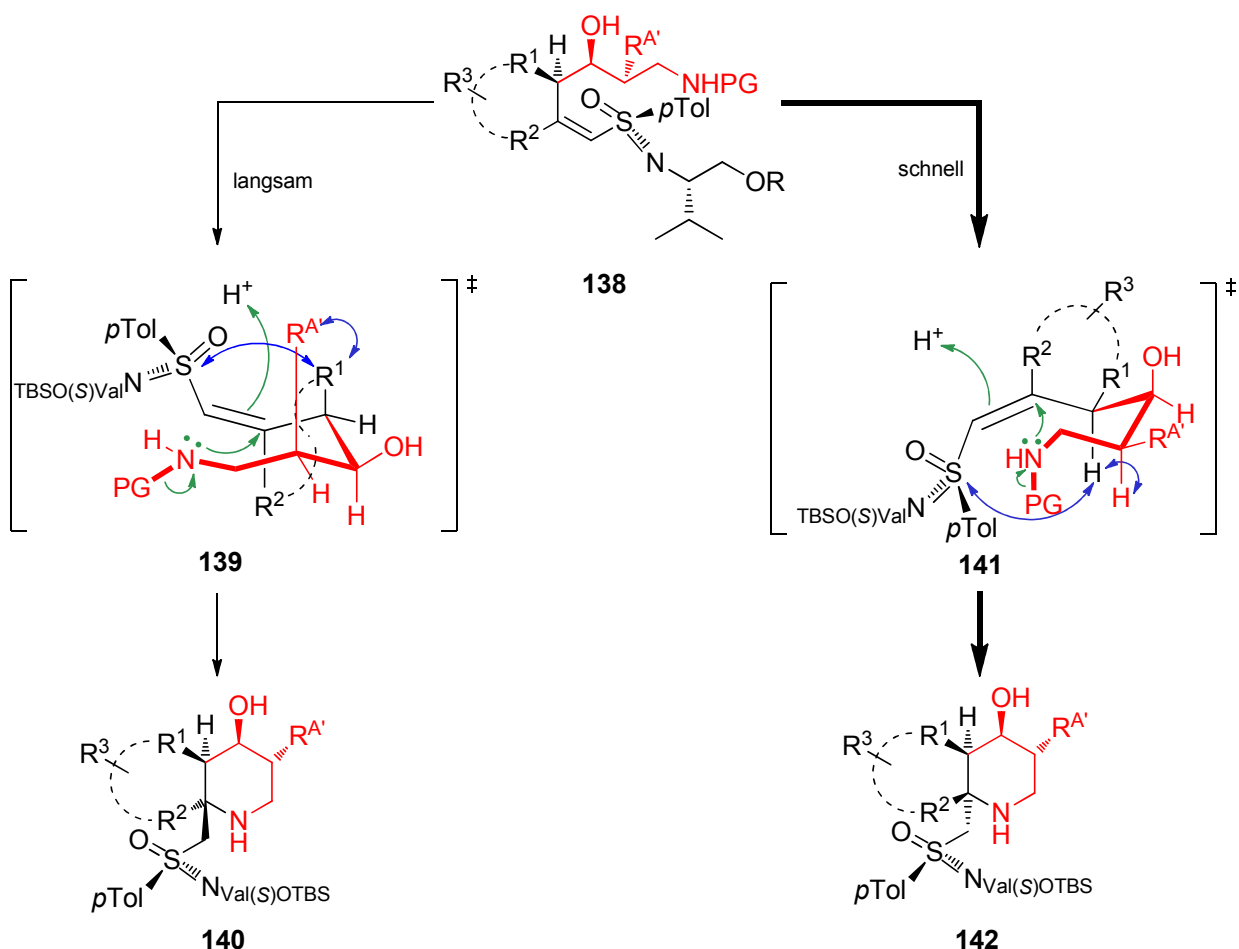
Schema 2.20: Überkompensierung der Cram-Selektivität durch die Reagenzkontrolle der γ -Hydroxyalkylierung. a) $n\text{BuLi}$, -78°C ; b) $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$, -78°C auf 0°C ; c) **135** bzw. **ent-135**, -78°C ; d) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. i = intramolekular, m = matched, mm = mismatched.

Bei der Umsetzung der *like* konfigurierten (R,R) -2-Alkenylsulfoximine **ent-109** mit (R) -*tert*-Butyldimethylsilyl-lactaldehyd **135** wird, der Cram-Selektivität folgend, eine hohe Diastereomerenselektivität von $ds \geq 96\%$ erzielt. Interessanterweise ist bei Verwendung des enantiomeren Lactaldehyds **ent-135** keine Einschränkung hinsichtlich der Diastereoselektivität konstatierbar ($ds \geq 95\%$), wobei die neu geschaffenen Stereozentren von der Konfiguration des Sulfoximins bestimmt werden. Dass der Chiralitätstransfer als Folge der Absolutkonfiguration des Schwefels und nicht von der Valinseitenkette des Sulfoximins entscheidend verstärkt wird, konnte durch Untersuchungen am Schwefel-Epimer **epi-109**

nachgewiesen werden. Hierbei konnte trotz des intramolekular vorhandenen mismatched Falls (*unlike* konfiguriertes Sulfoximin) sowohl unter Ausnutzung der Cram-Selektivität zu **136c** als auch durch Überkompensierung der Cram-Selektivität zu **136d** und **137d** gleich hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden. Lediglich bei Verbindung **137c** wurde mit $ds = 82\%$ eine moderate Selektivität beobachtet. Nachteilig sind die prinzipiell geringeren Ausbeuten bei Verwendung von *unlike* konfigurierten Sulfoximin, die im Bereich von 42%-79% liegen. Diese sind jedoch durch die Verwendung der *like* konfigurierten (*S,S*)-Sulfoximine umgehbar und stellen daher keinen Nachteil bei der Vinylsulfoximinsynthese dar.

2.4.5 Diastereoselektive Cyclisierung zu Aza(poly)cyclen

4-Hydroxyvinylsulfoximine können aufgrund des elektronenziehenden Effekts des Sulfoximinsubstituenten von Sauerstoff- und Stickstoff-Nukleophilen an der β -Position Michael-artig angegriffen werden. Dabei ist die Reaktivität des elektronenarmen Vinylsystems geringer als diejenige einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung. Ist das Nukleophil, wie bei Amino-4-hydroxyvinylsulfoximin, bereits in der Verbindung vorhanden, können diese nach Freisetzung der Aminfunktion zum Aufbau von Stickstoffheterocyclen, wie beispielsweise Pyrrolidine und Piperidine, verwendet werden. Diese intramolekulare Aza-Michael-Addition verläuft hoch diastereoselektiv, wobei für die Fälle $R^1 \neq H$ höhere Diastereoselektivitäten beobachtet werden (s. Schema 2.21). Diese lassen sich am gezeigten Beispiel von 6-Amino-4-hydroxyvinylsulfoximin **138** durch sterische Wechselwirkungen erklären.



Schema 2.21: Stereoselektive intramolekulare Michael-Addition von Amino-Vinylsulfoximen zum Aufbau von substituierten Piperidin-4-ol-Derivaten **142**. links: sterisch ungünstiger Reaktionspfad. rechts: favorisierter Reaktionspfad. R^A = Alkyl, Aryl.

Ausgehend vom Vinylsulfoximin **138** existieren zwei mögliche Reaktionskanäle, über die der intramolekulare Angriff des Amins verlaufen kann. Die dabei konkurrierenden möglichen Übergangszustände **139** und **141** sind jeweils dargestellt, wobei die **grünen Pfeile** den Reaktionsverlauf skizzieren. Die **blauen Pfeile** verdeutlichen in beiden Übergangszuständen einerseits die 1,5-Repulsion und andererseits die Allylspannung, welche über die kinetische Bevorzugung des Reaktionspfades entscheiden.

Unter Verwendung des *unlike* konfigurierten Sulfoximinrests für $R^1 \neq H$ zeigt der links dargestellte Übergangszustand **139** die vorhandene Allylspannung zwischen dem Schwefel-Atom und dem Rest R^1 . Diese entfällt bei gleichsinnig konfigurierten Sulfoximinresten. Zusätzlich besteht zwischen den in Übergangszustand **139** pseudo-axial angeordneten Substituenten R^A und R^1 eine 1,5-Repulsion, die deutlich größer ist als in Übergangszustand **141** und dadurch diesen energetisch aufwertet. Dies führt zu einer kinetischen Bevorzugung des rechten Reaktionspfades, wobei die Stereoinduktion des Auxiliars über die Allylspannung

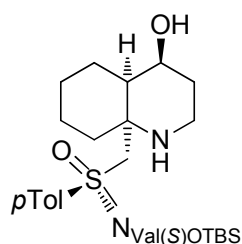
ausreichend groß ist, um eine hohe Diastereomerendifferenzierung mit $ds \geq 96\%$ zu Gunsten der Bildung von **142** zu erzielen.

Für den Fall $R^1 = H$ verringern sich die durch die Allylspannung hervorgerufenen energetischen Unterschiede der Übergangszustände **139** und **141** dermaßen, dass sie aufgrund ihrer Angleichung lediglich zu geringen Diastereoselektivitäten führen ($ds = 65\text{-}68\%$).^[53]

Als Stickstoffschutzgruppen der Amino-4-hydroxysulfoximine **138** eignen sich sowohl Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) als auch die Phthaloyl-Schutzgruppe, welche beide unter basischen Bedingungen entfernt werden können. Es ist dabei auch möglich, die γ -Hydroxyalkylierungsprodukte durch Zugabe des entsprechenden Abspaltungsreagenzes der Stickstoffschutzgruppe direkt *in situ* weiter umzusetzen und die Ringschließung einzuleiten. Erste Untersuchungen hierüber wurden von *T. Heinrich*^[78-79] geleistet und später von *B. Junker*^[65] und *P. Bühle*^[72] auf 1-Azadecalinsysteme erweitert. In Abbildung 2.6 sind einige nach dieser Methode synthetisierte 1-Azadecalinprodukte aufgeführt und die Einflüsse der verwendeten Stickstoffschutzgruppen bei den Verbindungen **143** und **144** gegenübergestellt.

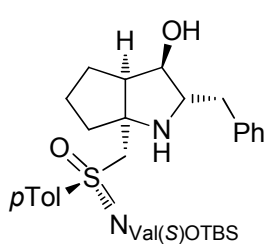
Hinsichtlich der Schutzgruppenwahl der Aminfunktion stellte sich bei Studien von *R. Unckell*^[80] und *M. Stahl*^[81] heraus, dass bei 1-Azabicyclooctanen **144** die Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe in der One-Pot-Synthese vorteilhaft gegenüber der Phthaloylgruppe ist. Anders verhält es sich bei der Synthese von 1-Azabicyclodecanen; hierbei konnte, wie Untersuchungen am unsubstituierten Azadecalin **143** zeigen, die Vorzüge der Phthaloylgruppe in der One-Pot-Synthese beobachtet werden.

Weiter sind in Abbildung 2.6 von *P. Bühle*^[72] synthetisierte strukturell interessante „Westseiten“-funktionalisierte Azadecaline dargestellt. So gelang ihm ein Zugang zum Diazadecalin **146** als auch zu beiden Ketal-funktionalisierten Azadecalinen **147** und **148** in guter Ausbeute zu entwickeln. Darüber hinaus konnte er die tetracyclischen Azacyclen **149** und **150** über zwei Stufen schutzgruppenfrei ausgehend von den entsprechenden 2-Alkenylsulfoximininen darstellen.



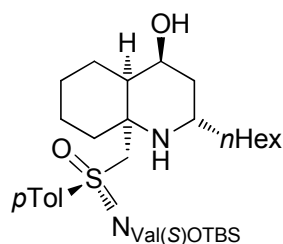
143

one pot: PG = Fmoc 40%^b
one pot: PG = Phth 68%^b



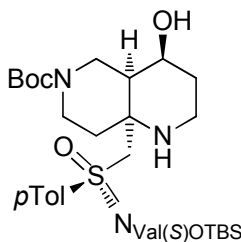
144

one pot: PG = Fmoc 35%^d
one pot: PG = Phth 6%^d



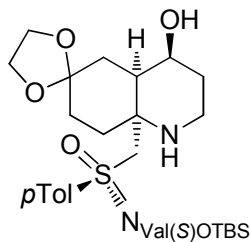
145

one pot: PG = Phth 42%^c
über 2 Stufen^a: PG = Phth 72%^c



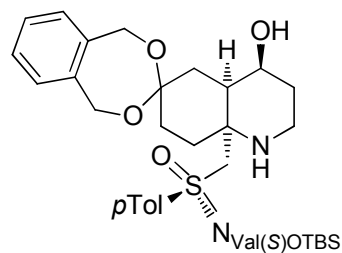
146

one pot: PG = Phth 59%^c



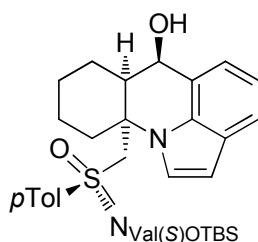
147

one pot: PG = Phth 50%^c



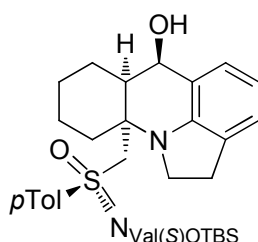
148

one pot: PG = Phth 63%^c



149

über 2 Stufen^a: 62%^c



150

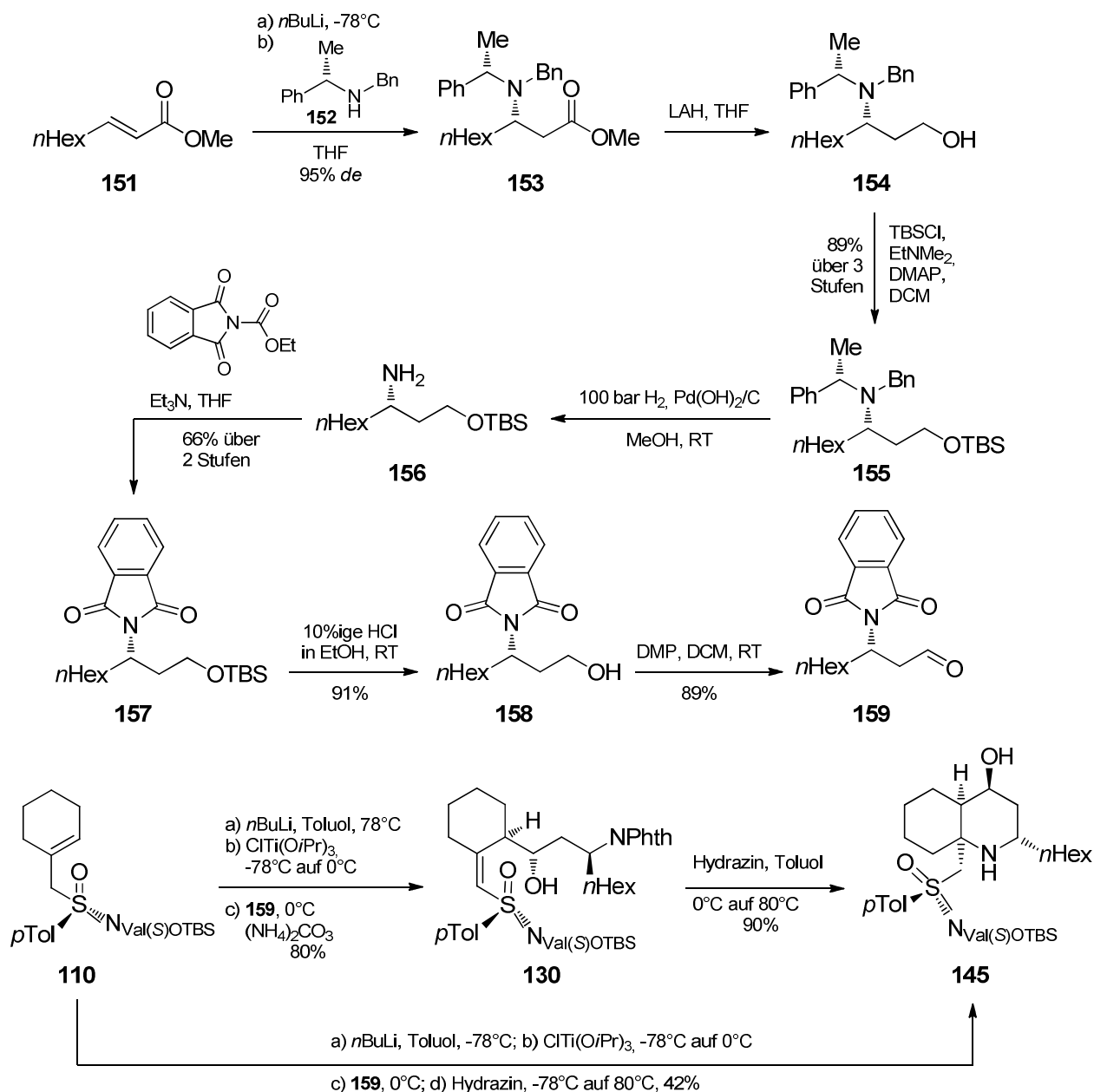
über 2 Stufen^a: 42%^c

Abbildung 2.6: Übersicht im Arbeitskreis *M. Reggelin* synthetisierter 1-Azadecalinderivate.
^aAusgehend vom entsprechenden 2-Alkenylsulfoximin. ^b[65]. ^c[72]. ^d[80-81].

Interessant ist ebenfalls die von *P. Bühle* beschriebene Synthese des *n*Hexyl-substituierten Azadecalins **145**, einer Verbindung, die den strukturellen Anforderungen der Cylindricine entspricht und daher als Vorläufer dienen könnte.^[72]

In Schema 2.22 ist die Syntheseroute zum Aufbau des *n*Hexyl-substituierten β -Aminoaldehyds **159** gezeigt. Ausgehend vom α,β -ungesättigten Ester **151** wurde nach einer Methode von *S. Davies*^[82-85] das lithiierte chirale Amin **152** diastereoselektiv addiert und der Ester **153** anschließend mit LAH zum Alkohol **154** reduziert. Nach Silylierung des Alkohols und Freisetzung der Aminfunktion wurde diese in der darauffolgenden Reaktion Phthaloylgeschützt und anschließend in zwei Stufen in sehr guter Ausbeute in den gewünschten Aldehyd **159** überführt. Dieser Aldehyd wurde in der asymmetrischen γ -Hydroxyalkylierung als Elektrophil erfolgreich eingesetzt und das Vinylsulfoximin **130** in sehr guter Ausbeute von 80% synthetisiert. Unter hydrazinolytischen Bedingungen konnte schließlich der *n*Hexyl-

substituierte Bicyclus **145** in 90%-iger Ausbeute erhalten werden. Zudem stellt sich heraus, dass die One-Pot-Variante mit 42% eine deutlich schlechtere Ausbeute im Vergleich zur Zweistufenvariante liefert.



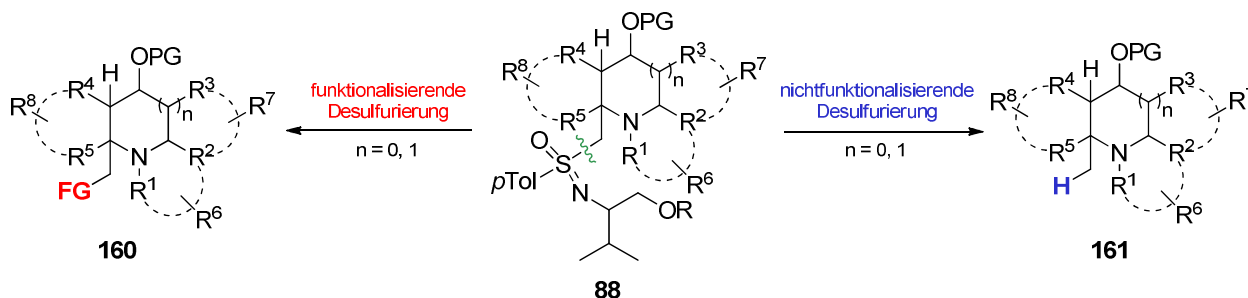
Schema 2.22: Synthese des enantiomerenreinen β -Aminoaldehyds **159** und des n -Hexyl-substituierten Azadecalins **145** nach S. Davies und P. Bühle.^[72, 85]

Erstaunlicherweise zeigte sich in darauffolgenden Studien zur Schutzgruppenetablierung an **145**, dass weder am Amin noch am Alkohol die für die Auxiliarabspaltung notwendige Etablierung einer Schutzgruppe zu realisieren war.^[72] So scheiterten einerseits Versuche zur Silylierung und Veretherung am Alkohol und andererseits Benzylierungsexperimente am Stickstoff.

Eine Auswahl von Desulfurierungsmethoden zur Abspaltung des Sulfoximinauxiliars wird im folgenden Kapitel behandelt.

2.4.6 Desulfurierungsmethoden von Sulfoximinen

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Spaltung von C-S-Bindungen beschrieben, wobei zwischen sogenannten nichtfunktionalisierenden Desulfurierungsmethoden (**blau**) und funktionalisierenden Desulfurierungen (**rot**) unterschieden wird (s. Schema 2.23). Funktionalisierende Desulfurierungen zeichnen sich durch die Etablierung einer funktionellen Gruppe **FG** an Stelle des Auxiliars aus, die zur weiteren Diversifizierung genutzt werden kann. Nichtfunktionalisierende Desulfurierungen hingegen ergeben sich aus einer homolytischen Spaltung der C-S-Bindung, wobei Verbindungen des unsubstituierten Typs **161** erhalten werden.

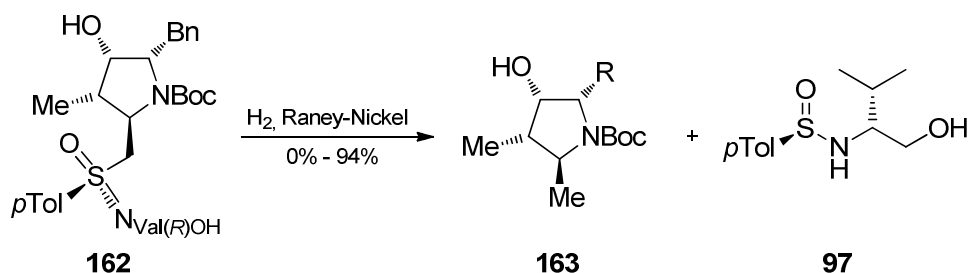


Schema 2.23: Desulfurierungsmethoden zur Abspaltung des Sulfoximinauxiliars.

2.4.6.1 Nichtfunktionalisierende Desulfurierung von Sulfoximinen

Derzeit wurden bislang drei reduktive Methoden zur nichtfunktionalisierenden Desulfurierung im Arbeitskreis *M. Reggelin* erfolgreich angewendet.

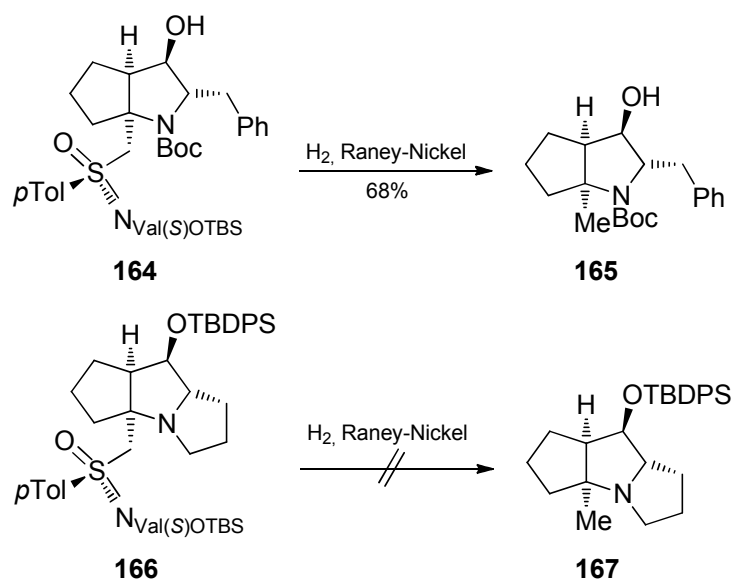
Bei der reduktiven Desulfurierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel konnte *T. Heinrich* an sulfoximintragenden Pyrrolidinen, wie **162**, eine Auxiliarabspaltung erreichen (s. Schema 2.24). Allerdings musste er bei der Durchführung seiner Experimente eine Nichtreproduzierbarkeit seiner Ausbeuten feststellen, die eine Spannweite von 0% bis 94% umfassen.



Schema 2.24: Reduktive Auxiliarabspaltungen mit Wasserstoff und Raney-Nickel von *T. Heinrich*.

Eine mögliche Erklärung für die unzureichende Reproduzierbarkeit dieser Desulfurierungsversuche mit Raney-Nickel könnten Adsorptionsvorgänge der polaren Produkte an der Oberfläche des Nickelkatalysators sein.^[65]

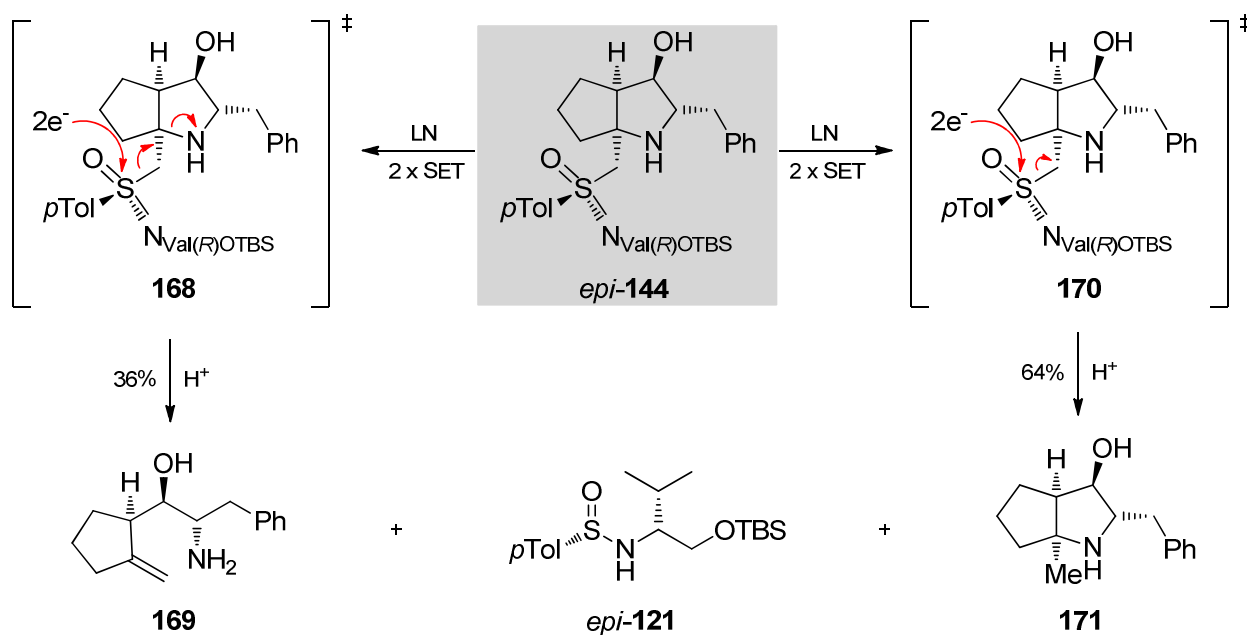
Ebenfalls erwies sich diese Desulfurierungsmethode bei azabicyclischen und azatricyclischen Verbindungen als eine unzuverlässige Wahl. So stellte *B. Junker* im Rahmen seiner Dissertation fest, dass zwar am 1-Azaoctalin **164** eine Auxiliarabspaltung in einer Ausbeute von 68% möglich ist, dieses erfreuliche Ergebnis jedoch nicht übertragbar auf das azatricyclische System **166** war.^[65]



Schema 2.25: Reduktive Auxiliarabspaltungen mit Wasserstoff und Raney-Nickel von *B. Junker*.

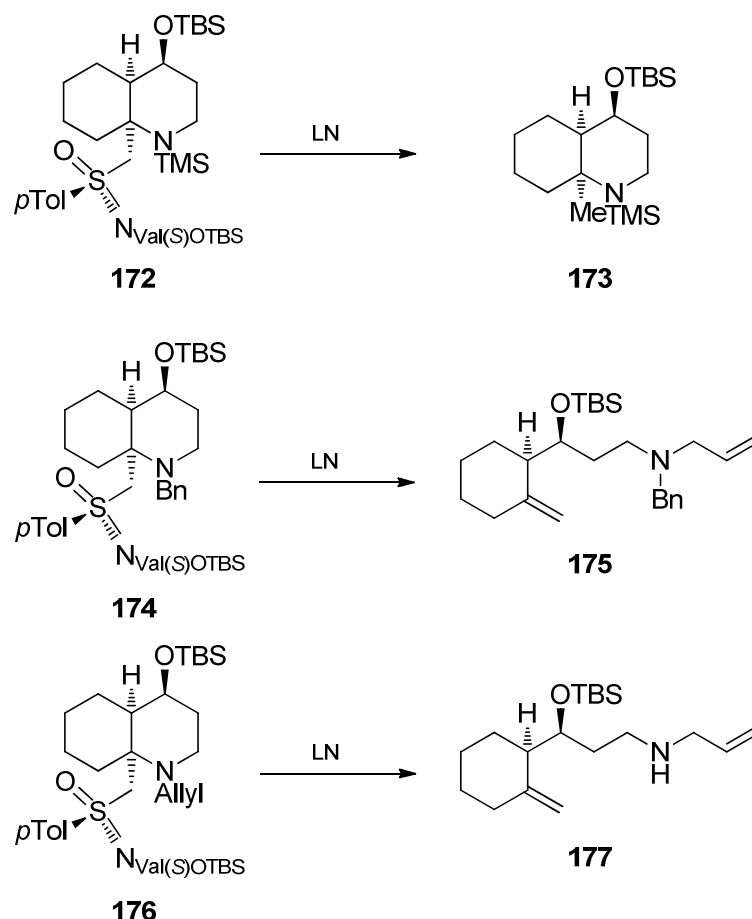
Eine Alternative zur hydrogenolytischen Variante bezüglich Desulfurierungsmethoden von Sulfoximinen bietet das SET- (*single electron transfer*) Reagenz Lithiumnaphthalenid (LN). Durch eine zweifache Ein-Elektron-Übertragung LNs in das antibindende σ^* -Orbital der C-S-Bindung wird diese geschwächt und bricht schließlich aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften des Stickstoffsubstituenten. *B. Junker* beobachtete bei der Auxiliarabspaltung von *epi*-**144** dabei die Bildung von zwei cyclischen Produkten, zum einen den gewünschten Azabicyclus **171** und zum anderen das exocyclische Olefin **169** (s. Schema 2.26).^[65] Die zwei

korrespondierenden Reaktionspfade, die durch den Elektronenübertrag auf ein Sulfoximin ermöglicht werden, sind am Beispiel des Azabicyclus *epi*-**144** im folgenden Reaktionsschema dargestellt. Dabei wird deutlich, dass bei verstärktem Elektronenzug des ringinternen Stickstoffs, der C_q-N-Bindungsbruch des quartären Kohlenstoffs favorisiert wird und somit der Heterocyclus über eine β -Eliminierung geöffnet wird (s. Schema 2.26 links). Anderenfalls ist nach Übertragung der Elektronen auf den α -Kohlenstoff des Sulfoximins eine Abspaltung des Auxiliars unter Erhalt des gewünschten angular-methylierten Azabicyclus **171** möglich (s. Schema 2.26 rechts). Beide Eliminierungen verlaufen unter Retention der Konfiguration, wobei jeweils das Sulfinamid *epi*-**121** als reduzierte Form des Sulfoximins erhalten wird.



Schema 2.26: Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid als Reagenz.

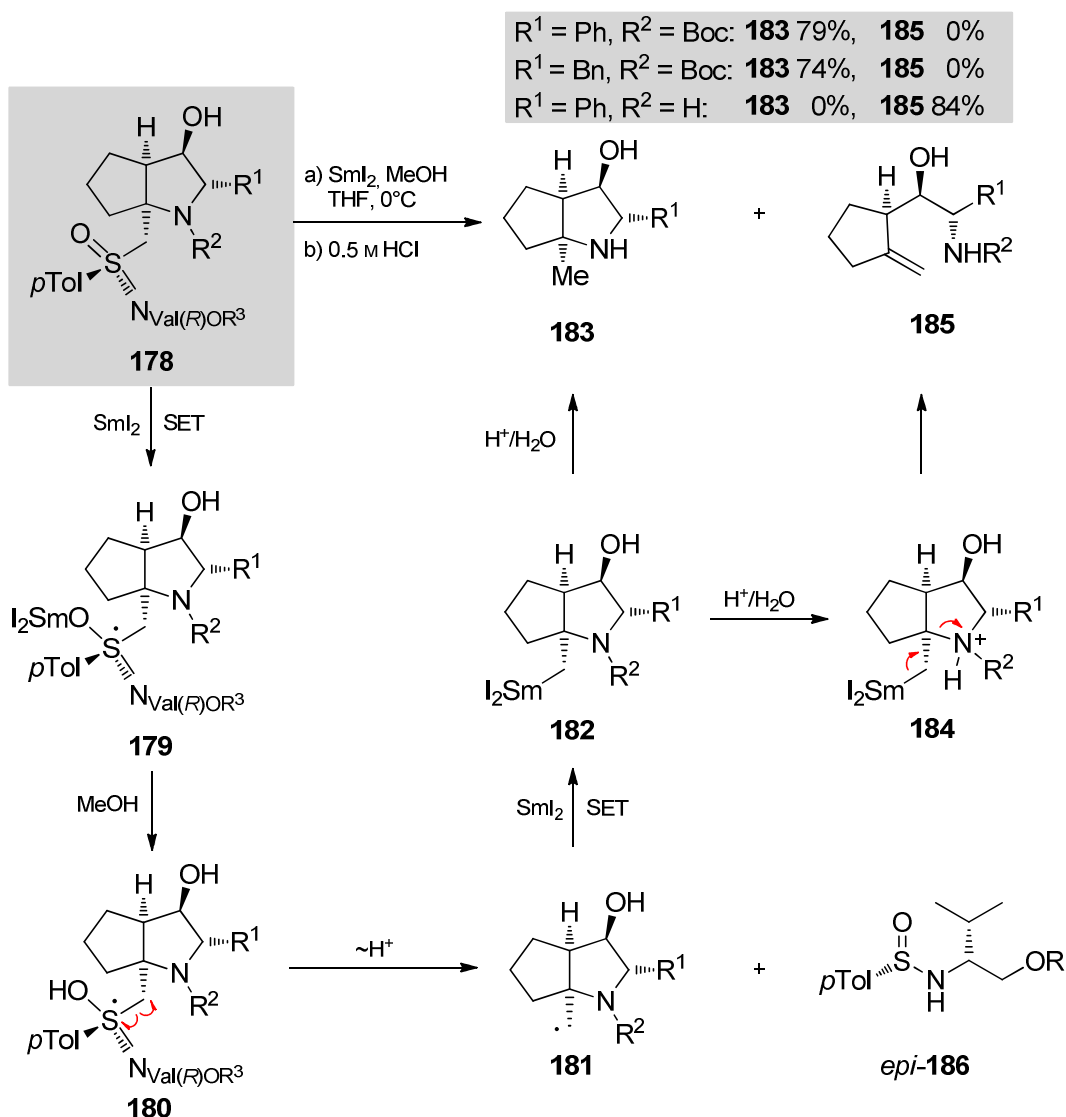
Darüber hinaus konnte experimentell nachgewiesen werden, dass nur *N*-unsubstituierte und *N*-TMS-substituierte Azacyclen unter Erhalt des bicyclischen Systems mit LN desulfuriert werden können (s. Schema 2.27, oben).^[65] *N*-Allyl- bzw. *N*-benzylierte Azabicyclen lieferten unter Anwendung der LN-Methode ausschließlich entsprechende β -Eliminierungsprodukte, wie beispielsweise die Diene **175** und **177** (s. Schema 2.27, mitte, unten).



Schema 2.27: Desulfurierungsexperimente mit LN als SET-Reagenz.

Da die Selektivität der Desulfurierungsmethode mit LN in vielen Fällen unzureichend ist, sind alternative SET-Abspaltungsmethoden, welche eine höhere Selektivität zeigen, wünschenswert. Eine von *T. Heinrich*^[78] und *B. Junker*^[65] an solchen Systemen untersuchte Methode greift auf Samariumdiodid als SET-Reagenz zurück. Bei dieser Desulfurierungsmethode stellte sich in Arbeiten von *B. Junker* heraus, dass nach Entfernung der OTBS-Schutzgruppe ($R^3 = H$) in der Auxiliarseitenkette eine Beschleunigung des Elektronentransfers durch Chelatisierung der Samariumspezies eintritt, was mit der in der Literatur beschriebenen Samariumdiodid-Chemie konform geht (s. Schema 2.28).^[86-91] Am Beispiel des Azabicyclus **178** sind die zu beobachteten Produkte **183** und **185** nach wässrig saurer Aufarbeitung dargestellt. Die Selektivität der Produktbildung hängt dabei erneut empfindlich von der Elektronendichte des Stickstoffs der Organosamariumspezies **182** ab. Es konnte in Untersuchungen diesbezüglich festgestellt werden, dass bei unsubstituierten Azabicyclen ($R^2 = H$) das β -Eliminierungsprodukt **185** bevorzugt gebildet wird, während nach Reduktion der Elektronendichte am Stickstoff durch Etablierung einer Boc-Schutzgruppe

($R^2 = \text{Boc}$) ausschließlich die Bildung der gewünschten Verbindung **183** verzeichnet werden konnte.



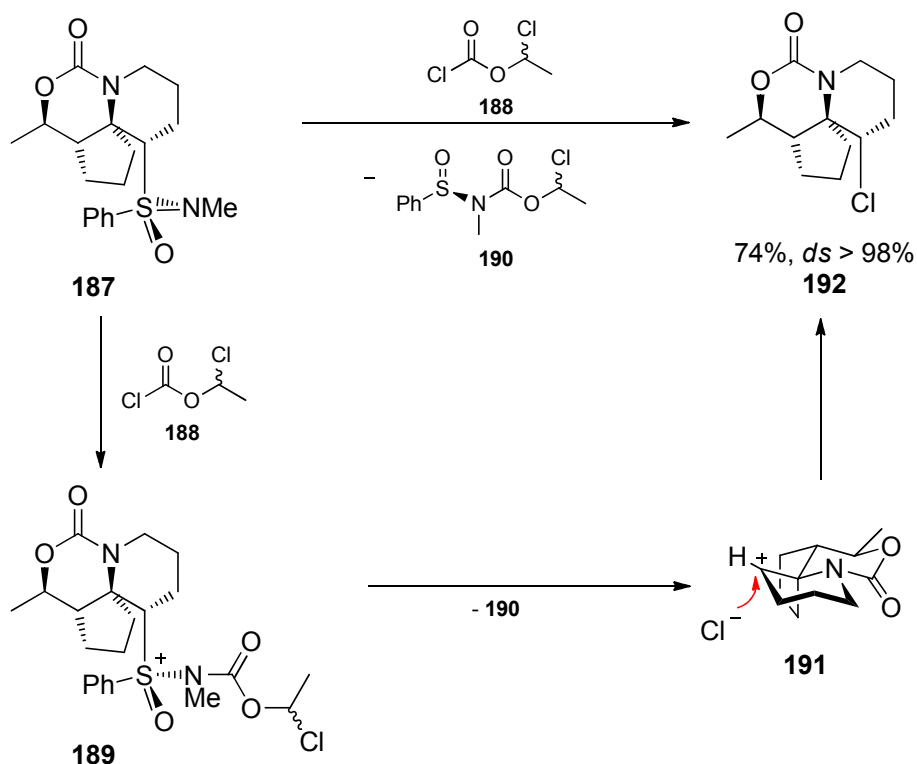
Schema 2.28: Desulfurierungsmethde mit Samariumdiiodid als SET-Reagenz.

Einen plausiblen mechanistischen Ablauf der Desulfurierung mit Samariumdiiodid als Reagenz wird durch die Bildung der Oxysamarium(III)-Sezies **179** nach Einelektronenübertragung auf den Schwefel eröffnet. Nach Zugabe von Methanol wird daraufhin das hydrolysierte Radikal **180** homolytisch zum Methylradikal **181** unter gleichzeitiger Generierung des Sulfinamids *epi*-**186** gespalten. Nach einer zweiten Einelektronenübertragung auf das Radikal **181** wird die Bildung der Organosamarium(III)-Spezies **182** angenommen, welche wässrig sauer zum Bicyclus **183** und unter C-N-Bindungsbruch zu Olefin **185** hydrolysiert werden kann. Hervorzuheben an dieser Stelle ist die hohe Reproduzierbarkeit dieser nichtfunktionalisierenden Desulfurisierungsmethode an Azabicyclen.

2.4.6.2 Funktionalisierende Desulfurierung von Sulfoximinen

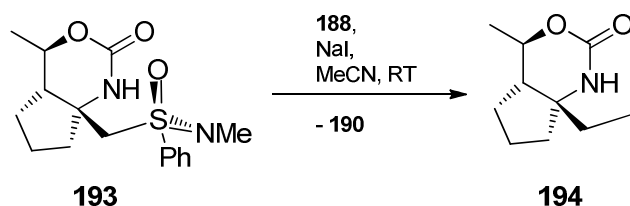
Neuere Methoden ermöglichen eine funktionalisierende Entfernung des Sulfoximinauxiliars, wobei die α -positionierte Methylengruppe nach Abspaltung des Auxiliars eine funktionelle Gruppe trägt.

Eine von *H. J. Gais* beschriebene Möglichkeit besteht darin, mit Hilfe von Chlorameisensäure-1-chlorethylester (ACECI) **188** Sulfoximine halogenierend zu desulfurieren. (s. Schema 2.29).^[61] Als Auftaktschritt wird dabei, ausgehend von **187**, eine Acylierung zum Aminosulfoxoniumsalzes **189** angenommen, welches unter Retention der Konfiguration des Schwefels und Eliminierung des entsprechenden Sulfinamids **190** das Carbenium-Ion **191** als Zwischenstufe liefert. Dieses wird diastereomerenrein ($ds \geq 98\%$) unter Retention der Konfiguration chloriert und wird in guter Ausbeute zum α -chlorierten Tricyclus umgesetzt.



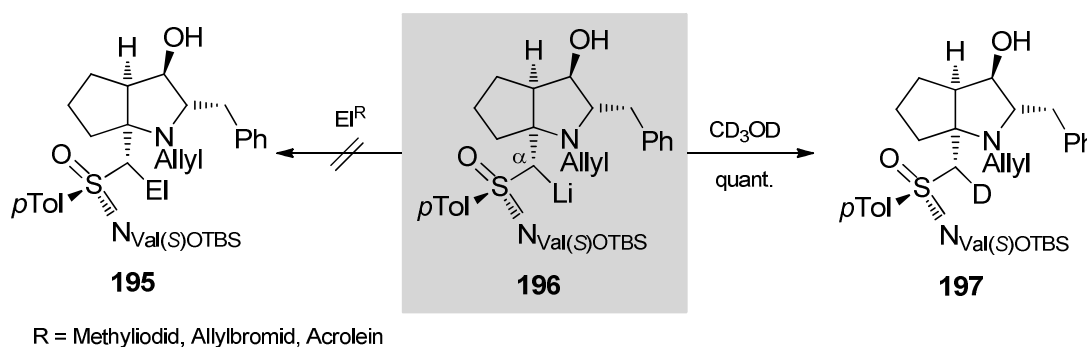
Schema 2.29: Vorgeschlagener Mechanismus der chlorierenden Desulfurierung nach *H. J. Gais*.

In Modifikation der soeben gezeigten Methode, ist es auch möglich, α -iodierte Desulfurierungen unter Zugabe von Natriumiodid durchzuführen (s. Schema 2.30). Dabei konnte der Heterobicyclus **194** in ebenfalls in guter Ausbeute isoliert werden.



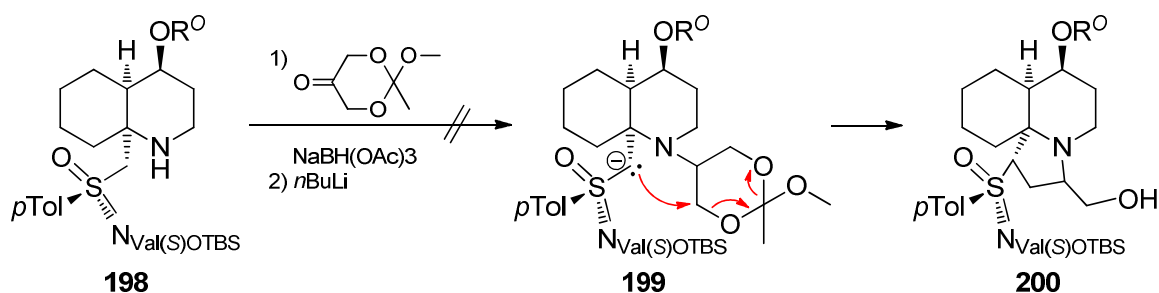
Schema 2.30: Iodierende Desulfurierung nach *H. J. Gais*.^[61]

Bereits einige Jahre zuvor entwickelte *P. Bühle* eine funktionalisierende Desulfurierungsmethode, die auf der Verwendung von Carbenen als Elektrophile basiert.^[54, 72] Motiviert wurde die Wahl, Carbene als Reagenzien für die funktionalisierende Desulfurierung einzusetzen, durch das in Schema 2.31 gezeigte Funktionalisierungsexperiment von *S. Slavik*.^[77] Dabei konnte nachgewiesen werden, dass sowohl bei 1-Azadecalinen als auch bei 1-Azaoctalinen die lithiierte Neopentylposition aufgrund der starken sterischen Abschirmung lediglich von sehr kleinen Elektrophilen an dieser Position angegriffen werden kann. Während Methyljodid, Allylbromid als auch Acrolein als Elektrophile keine Reaktion einzuleiten vermochten, gelang mit Methanol- d_4 ein H-D-Austausch. Die dabei beobachtete hohe Stereoselektivität von $ds = 100\%$ verdeutlicht noch einmal die starke sterische Hinderung.



Schema 2.31: Funktionalisierungsexperimente an der α -Position des Sulfoximins.

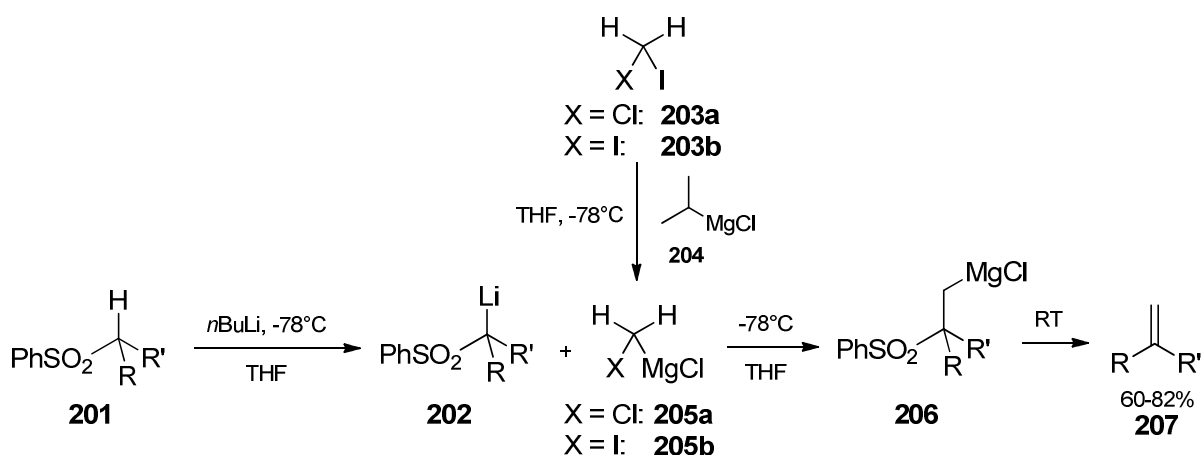
Auch zahlreiche intramolekulare Versuche einer α -Funktionalisierung scheiterten,^[65, 72, 80-81] wie auch der in Schema 2.32 dargestellte Versuch zur Synthese des Cylindringrundgerüsts **200** von *P. Bühle*.



Schema 2.32: Gescheiterte Tricyclisierung des Azabicyclus **198** zum Cylindricin-Grundgerüst **200**.

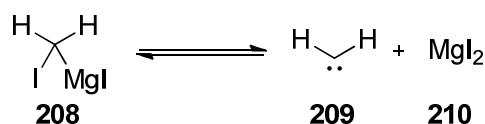
Diese Erkenntnisse verhalfen zu dem Gedanken, Carbene als kleine hochreaktive Elektrophile zur Funktionalisierung einzusetzen.

1992 wurde von *M. Julia* Mangesium-substituierte Carbenoide als Desulfurierungsreagenzien für Sulfone vorgestellt.^[92] Wie in Schema 2.33 dargestellt, erlaubt es diese Methode, α -lithiierte Sulfone **202** mit dem Magnesiumcarbenoiden **205a** und **205b** umzusetzen. Die dabei durchlaufene Zwischenstufe **206** zerfällt durch Eliminierung bei Erwärmung auf Raumtemperatur unter Bildung des terminalen Olefins **207**.



Schema 2.33: Variante der Julia-Olefinierung unter Verwendung von Magnesiumcarbenoiden.

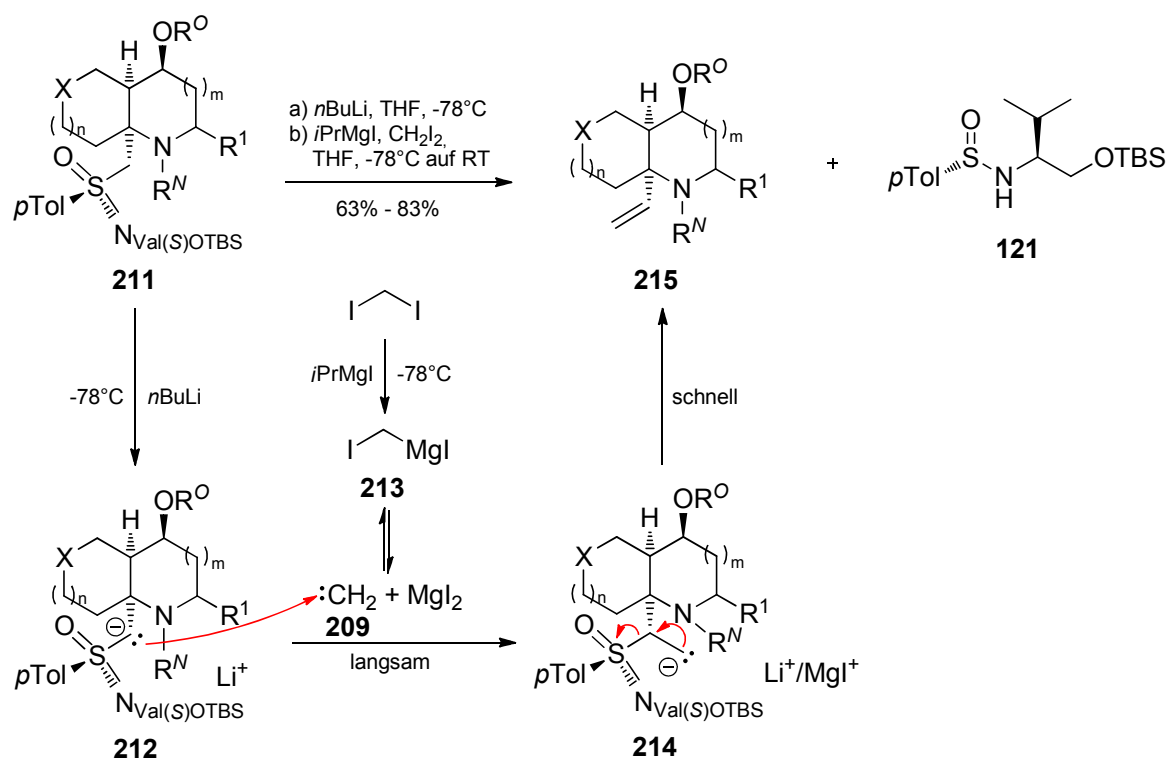
Diese Variante der Julia-Olefinierung von Sulfonen konnte erstmalig von *P. Bühle* auf die zu Sulfonen strukturverwandte Stoffklasse der Sulfoximine erfolgreich übertragen werden. Mittlerweile gelang es, unter Anwendung dieser Methode, zahlreiche Azabicyclen und Azatricyclen zu desulfurieren. Aufgrund der höheren Thermostabilität von Magnesiumcarbenoiden (-78°C) gegenüber Lithiumcarbenoiden (-100°C) wird bei der Methode nach *P. Bühle* auf die Verwendung von Magnesiumcarbenoiden zurückgegriffen, die als Carben/Carbenoid-Gleichgewicht vorliegen (s. Schema 2.34).



Schema 2.34: Carbenoid/Carben-Gleichgewicht.

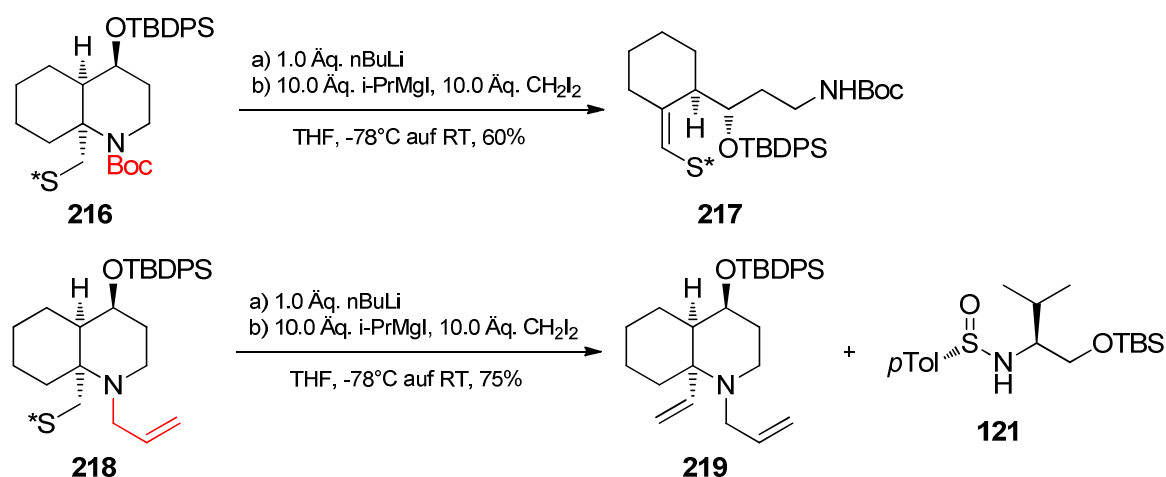
Das Magnesiumcarbenoid **208** ist für die Desulfurierung von Azabicyclen aus zwei Gründen geeignet: zum einen, da das Gleichgewicht durch die Wahl eines entsprechenden Lösungsmittels stark auf der Seite des freien Carbens **209** liegt und zum anderen, da es neben den elektronischen Voraussetzungen auch die Forderung nach einem kleinen Reaktionspartner erfüllt. Akribische Untersuchungen der Carbenoid/Carben-Gleichgewichtslage von *G. Köbrich* haben ergeben, dass bereits nach fünf Minuten das Gleichgewicht eingestellt ist.^[93]

Am Beispiel des allgemeinen Azabicyclus **211** ist in folgendem Schema 2.35 der Mechanismus der Carben-induzierten funktionalisierenden Desulfurierung gezeigt. Als Auftaktschritt werden die Bicyclen **211** mit *n*BuLi in α -Position des Sulfoximins lithiiert, welches daraufhin mit dem freien Carben **209** zum α -methylierten Metallorganyl **214** reagiert. Der dabei beobachtete langsame Angriff des Carbens **209** auf das Lithiumorganyl **212** ist eine Folge der starken Abschirmung dieser Position. Das Intermediat **214** eliminiert schnell unter Ablauf eines C-S-Bindungsbruches zum terminalen Olefin **215** und simultaner Generierung des Sulfinamids *epi*-**121**.



Schema 2.35: Mechanismus zur funktionalisierenden Desulfurierung nach *P. Bühle*.^[72] $n, m = 1, 2$; $X = \text{C, N}$

Entscheidend für den Erfolg der Desulfurierung ist die Elektronendichte des ringinternen Stickstoffs, welche leicht durch eine geeignete Schutzgruppenwahl beeinflusst werden kann. Trägt der Stickstoff eine elektronenziehende Schutzgruppe, führt dieser elektronische Effekt nach Deprotonierung bei -78°C zu einer β -Eliminierung und damit unter Ringöffnung zur Bildung von 4-Hydroxyvinylsulfoximinen (s. Schema 2.36).



Schema 2.36: Reaktionsbedingungen und Selektivität der Desulfurierung.

Anders verhält es sich bei Donor-substituierten Azabicyclen. Eine Schutzgruppenvariierung (Methyl, Benzyl, Allyl) konnte bestätigen, dass sich durch den Einsatz des Allyl-

substituierten endocyclischen Amins **218** mit 75% die beste Ausbeute erzielen lässt. Vergleichsweise schlechtere Ausbeuten wurden mit den entsprechenden *N*-Benzyl- (66%) und *N*-Methyl-substituierten (26%) Azabicylen erzielt, was im Einklang der Donorhypothese steht.

Hervorzuheben an dieser Stelle ist die konstitutionelle Breite der Desulfurierungsmethode, mit der sowohl Azadecaline **219-221**, Azaoctaline **222-224**, tri- und tetracyclische Heterocyclen **225** und **226** als auch hoch funktionalisierte Decalinsysteme **227-229** zu den entsprechenden angular vinylsubstituierten Verbindungen desulfuriert werden konnten (s. Abb. 2.7).^[53, 72, 94]

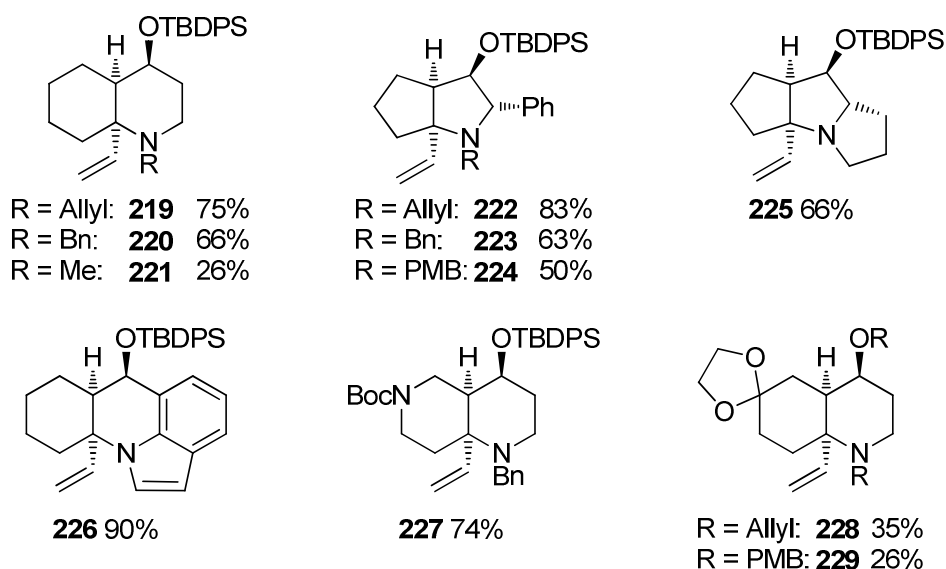


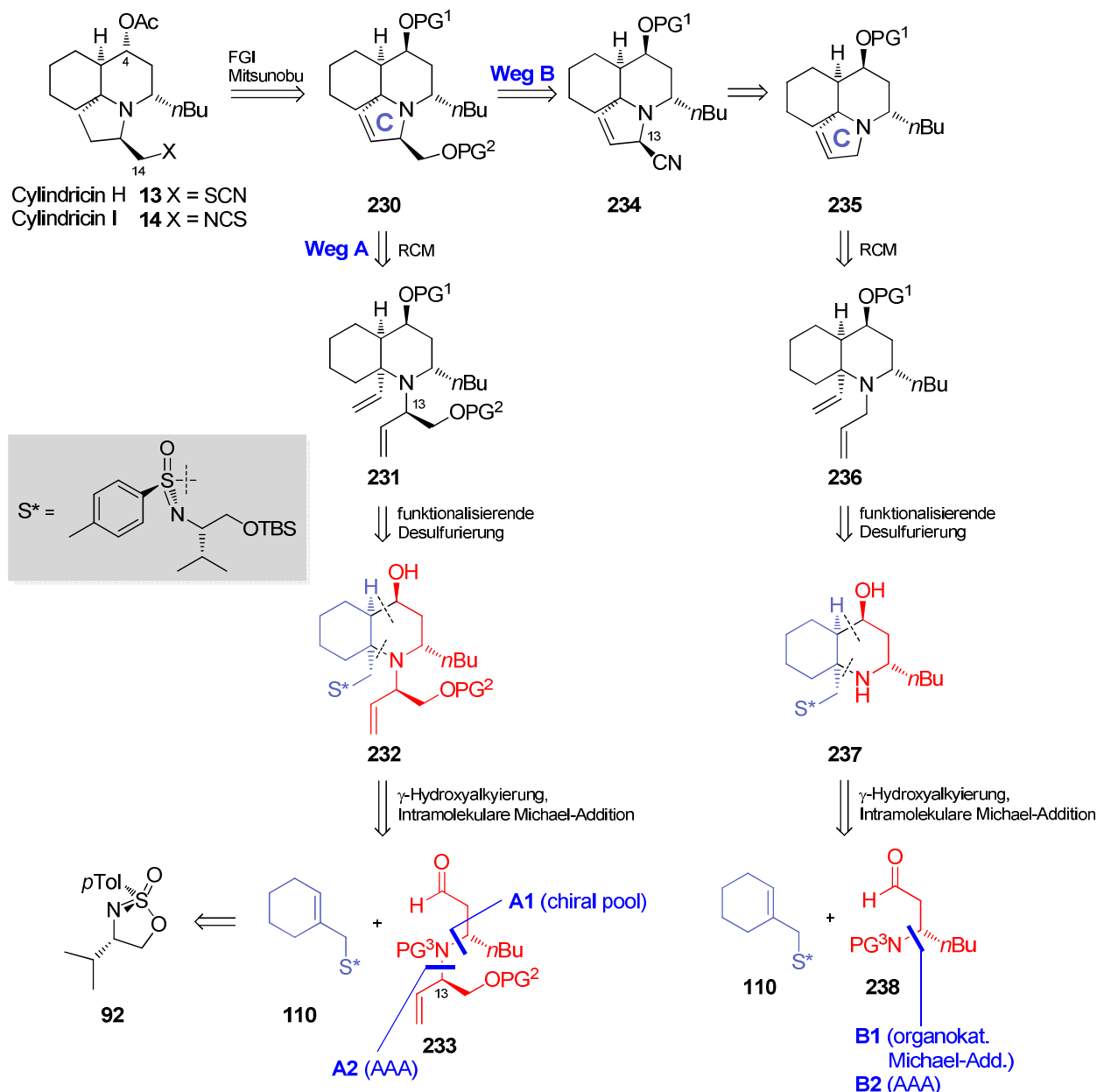
Abbildung 2.7: Desulfurierungsprodukte von *P. Bühle* und *F. Gerstmann*.^[53, 72, 94]

Der generierte Vinylsubstituent kann nun als Ausgangspunkt für Diversifizierungen herangezogen werden.

3 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit steht im Kontext der Sulfoximinauxiliarchemie des Arbeitskreises von *M. Reggelin*, die einen stereokontrollierten Aufbau von *cis*-verbrückten 1-Azadecalinen ermöglicht.^[52-54] Fußend auf Vorarbeiten hinsichtlich dieser Methode, sollte eine Totalsynthese der bislang nicht synthetisch erschlossenen Naturstoffe Cylindricin H **13** und I **14** (s. Schema 3.1) entwickelt und validiert werden. Beide Vertreter der Cylindricinklasse weisen neben einer *cis*-konfigurierten Verknüpfung des Decalinsystems ein zusätzliches stereogenes Zentrum an der Position C4 auf, sind an C14 Thiocyanat bzw. Isothiocyanat substituiert und stellen daher aufgrund des zusätzlichen stereochemischen und funktionellen Anspruchs eine besondere synthetische Herausforderung dar. Durch eine erfolgreiche Anwendung der Sulfoximinauxiliar-basierenden Methode in der Totalsynthese der Cylindricine H und I wäre zudem, durch geringe Modifikationen, ein genereller synthetischer Zugang zu weiteren Vertretern dieser Naturstoffklasse vorstellbar, worin sich diese Auxiliarmethode positiv von den meisten publizierten Cylindricinsynthesen unterscheidet.

Die Entwicklung der einzelnen Synthese/Retrosynthesestrategien, auf die im Einzelnen in den jeweiligen Kapiteln näher eingegangen wird, erfolgte dabei begleitend zur Arbeit. Eine Übersicht der retrosynthetischen Analysen der marinen Alkaloide **13** und **14** unter Verwendung des Sulfoximinauxiliars ist folgend im Schema 3.1 dargestellt.



Schema 3.1: Retrosynthesestrategien der Cylindricine H und I unter Verwendung von chiralen Sulfoximinauxiliaren.

Die Naturstoffe **13** und **14** sollten, nach Mitsunobu-Manipulationen an den funktionellen Gruppen tragenden Kohlenstoffatomen C4 und C14^[21, 23] und einer Hydrierungsreaktion, auf den ungesättigten Tricyclus **230** zurückgeführt werden. Zwei mögliche Retrosynthesestrategien sind hier zur Darstellung von **230** denkbar:

- Nach Weg **A** sollte der Pyrrolinring C des Tricyclus **230** aus einer Ringschlussmetathese des an Position C13 funktionalisierten Diens **231** nach einer Methode von *S. M. Weinreb* hervorgehen,^[95] wobei das angular substituierte Olefin aus einer Carben induzierten funktionalisierenden Desulfurierung nach *P. Bühle*

generiert werden sollte.^[54] Der hochsubstituierte Azabicyclus **232** stellt somit ein wichtiges Schlüsselintermediat dar, welcher diastereoselektiv aus dem β -Aminoaldehyd **233** und dem literaturbekannten 2-Alkenylsulfoximin **110**^[70] dargestellt werden sollte. Letzteres ist wiederum aus dem cyclischen Sulfonimidat **92** über vier Stufen zugänglich.^[65] Ein organokatalytischer diastereoselektiver Zugang zur Synthese des Aminoaldehyds **233** nach **A1** sollte realisiert werden, wobei die Konfiguration von C13 aus einem Vorläufer des *chiral pools* erhalten werden sollte. Darüber hinaus sollte ein alternativer Zugang zum Aminoaldehyd **233** über eine asymmetrische allylische Aminierung nach **A2** untersucht werden.

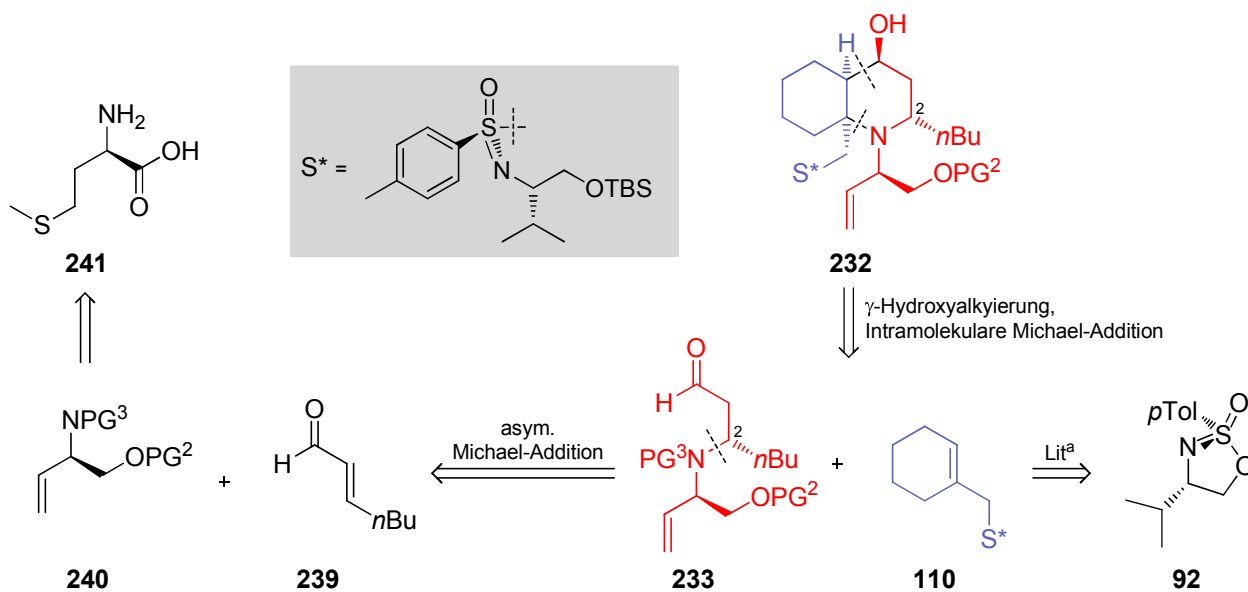
- Nach Weg **B** sollte der Substituent an C13 auf das Cyanid **234** zurückgeführt werden, welches über eine α -Cyanierungsmethode nach *E. J. Corey*^[96] aus dem tertiären Amin **235** dargestellt werden sollte. In Analogie zur Strategie **A** sollte auch hier der Pyrrolinring C über eine Ringschlussmetathese aufgebaut werden, wobei das Dien **236** als Metathesesubstrat dienen sollte. Der bereits in Weg **A** beschriebenen Synthesesequenz aus funktionalisierender Desulfurierung und einer Sulfoximinauxiliar kontrollierten diastereoselektiven Synthese des Azadecalins **237** folgend, stellen wiederum das literaturbekannte Allylsulfoximin **110**^[70] und der chirale β -Aminoaldehyd **238** mögliche Vorläufer. Die enantiomerenreine Synthese des Aldehyds **238** sollte einerseits über eine organokatalysierte Michael-Addition (**B1**) und andererseits über eine asymmetrische allylische Aminierung (**B2**) realisiert werden.

Schlüsselschritte beider Retrosynthesestrategien **A** und **B** bilden somit die Ringschlussmetathesen zum Aufbau des Cylindricingrundgerüsts sowie die Sulfoximinauxiliar kontrollierten asymmetrischen Synthesen der Azadecaline **232** bzw. **237**.

4 Auftaktsynthesen der Retrosynthesestrategien A1 und Entwicklung der Strategien B1 und A2

In diesem Kapitel werden, basierend auf *M. Reggelins* Methode zum Aufbau von Azabicyclen, die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zu den Auftaktsynthesen **A1**, **B1** und **A2** (s. Schema 3.1, Kapitel 3) vorgestellt und diskutiert.

In Schema 4.1 ist nochmal in detaillierterer Form die entsprechende Strategie **A1** zum Aufbau des Schlüsselintermediats **232** gezeigt. Im Mittelpunkt der Diskussion von Kapitel 4 steht das Themengebiet der asymmetrischen β -Aminoaldehyd-Synthese von **233**, wobei das Stereozentrum an C2 über eine asymmetrische Aza-Michael-Addition kontrolliert aufgebaut werden sollte.



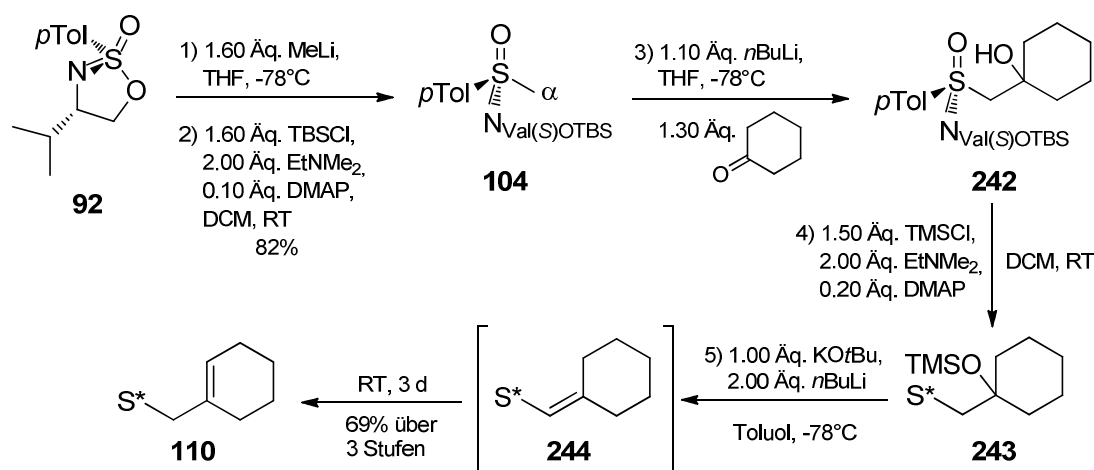
Schema 4.1: Retrosynthetische Analyse des Schlüsselintermediats **232** gemäß Retrosynthese **A1**. a^[70].

Das dabei als Aza-Nukleophil eingesetzte substituierte Allylamin **240** sollte, basierend auf einer *chiral pool* Strategie, über einen zum Teil literaturbekannten Weg ausgehend von (*R*)-Methionin **241** synthetisiert werden.^[97]

Im Folgenden wird die Synthese des Alkenylsulfoximins **110** beschrieben, welches sich auf das cyclische Sulfonylimidat **92** zurückführen lässt.^[70]

4.1 Darstellung der Vorläuferverbindung Cyclohex-2-enylsulfoximin **110**

Der Literaturvorschrift von *T. Heinrich*^[78] folgend, wurde ausgehend vom cyclischen Sulfonylimidat **92**^[67] mit Methyllithium unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum nukleophil substituiert, wobei zur Vermeidung der Bildung des methylenverbrückten Bis(sulfoximin)s^[98] als Nebenprodukt, während der Zugabe der 1.6 M MeLi-Lösung in Hexan, penibel auf eine geringe Konzentration von MeLi im Reaktionsgemisch zu achten ist. Nach wässriger Aufarbeitung wird die Rohmischung direkt unter basischen Bedingungen mit TBSCl zum entsprechenden Siloxan in der Valinseitenkette über Nacht bei RT umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz und wässriger Aufarbeitung konnte das Methylsulfoximin **104** mittels Flashchromatographie in guter Ausbeute von 82% über zwei Stufen synthetisiert werden.



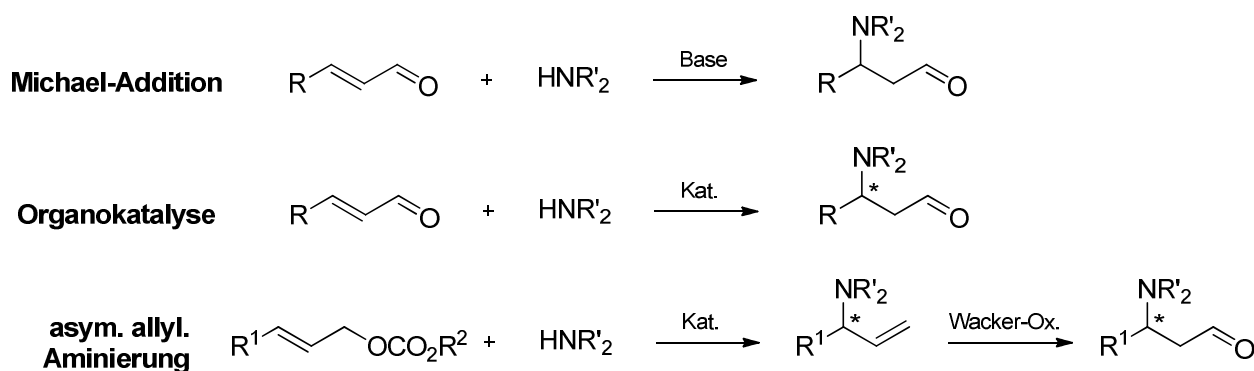
Schema 4.2: Synthese des 2-Alkenylsulfoximins **110**.

Die folgende AEI-Sequenz wurde ebenfalls in Anlehnung an die Literaturvorschrift von *T. Heinrich* durchgeführt.^[78] Dazu wurde zunächst Methylsulfoximin **104** mit *n*BuLi am α -Kohlenstoffatom lithiiert und anschließend mit Cyclohexanon hydroxyalkyliert. Das so erhaltene Rohprodukt **242** wurde daraufhin mit TMSCl in den entsprechenden Silylether **243** überführt, welcher daraufhin unter Schlosser-Lochmann-Bedingungen^[99] zum

Vinylsulfoximin **244** eliminiert wird. Nach dreitägigem Rühren bei RT konnte eine vollständige Isomerisierung zum endocyclischen Cyclohexenderivat **110** erzielt werden, wobei die literaturbekannte dreistufige AEI-Sequenz in insgesamt guter Ausbeute von 69% nachvollzogen werden konnte.

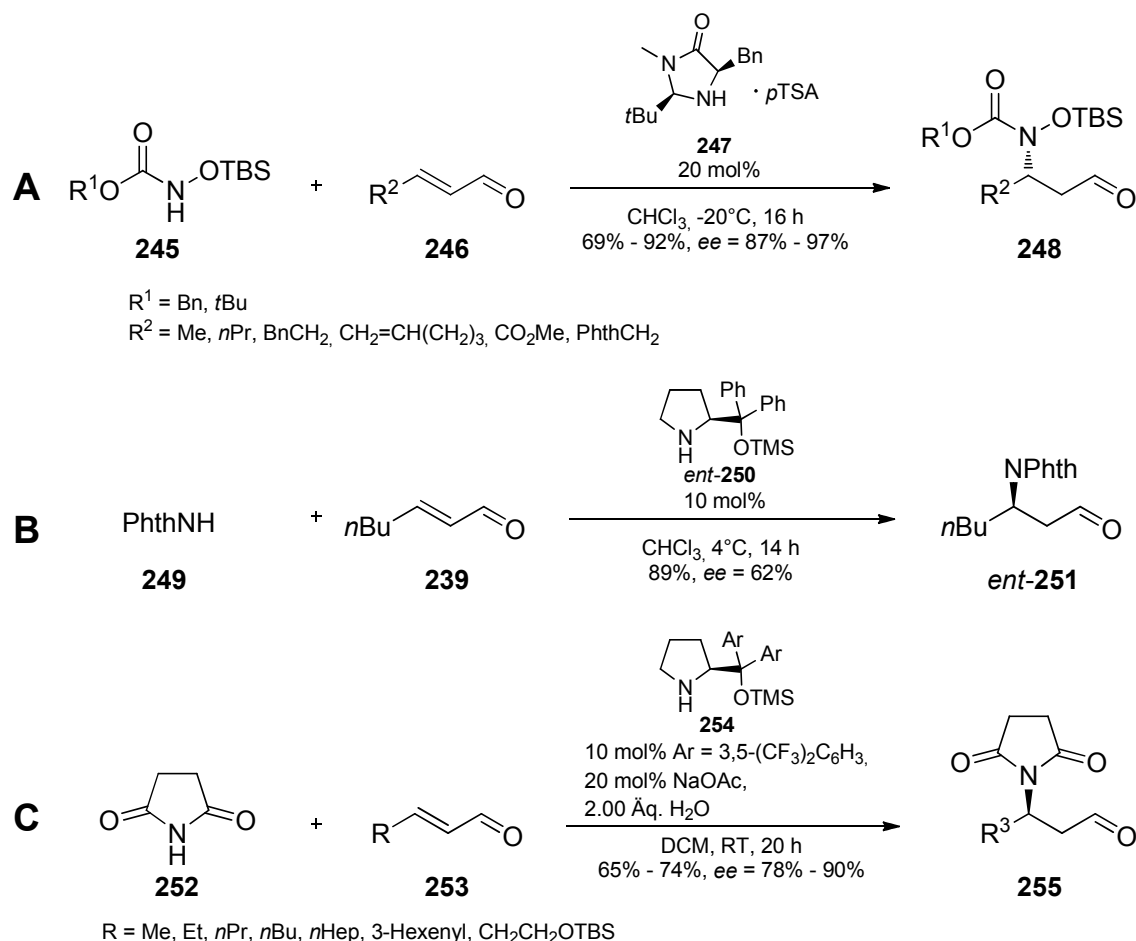
4.2 Untersuchungen zur asymmetrischen Aza-Michael-Addition zum Aufbau des β -Aminoaldehyds **233**

Katalytische asymmetrische Aza-Michael-Additionen zum Aufbau von synthetisch und pharmakologisch wichtigen β -Aminocarbonylverbindungen stellen besondere Herausforderungen in der organischen Synthese dar. In Schema 4.3 werden drei etablierte Methoden dazu vorgestellt, die einen Zugang zu den 1,3-funktionalisierten *building blocks* ermöglichen. Dabei können stereounselektiv über Michael-Additionen sowie stereoselektiv über organokatalysierte konjugierte Additionen die gewünschten Verbindungen einstufig aufgebaut werden. Eine zweistufige ebenfalls stereoselektive Alternative über das entsprechende Allylamin leistet die asymmetrische allylische Aminierung (AAA). Dabei können die Allylintermediate oxidativ in die gewünschten β -Aminocarbonylverbindungen überführt werden. Aufgrund der atomökonomischeren Variante der Organokatalyse wurden zunächst experimentelle Untersuchungen zur asymmetrischen Michael-Addition unternommen.



Schema 4.3: Übersicht einiger Synthesemöglichkeiten von β -Aminoaldehyden.

Die Entwicklung von chiralen sekundären Aminen als Organokatalysatoren, wie das Imidazolidinonsalz **247** und das Prolinolderivat *ent*-**250**, wurden vor allem durch *K. A. Jørgensen* und *D. W. C. MacMillan* entscheidend vorangetrieben (s. Schema 4.4).^[100-103] Mit Hilfe dieser Katalysatorsysteme ist es möglich, Aza-Michael-Additionen von Carbamaten **245** und Imiden **249**, **252** enantioselektiv an Enale zu addieren. Die hohe Nukleophilie von *N*-Silyloxycarbamaten **245** (**A**, Schema 4.4) wird dabei durch den Nachbargruppeneffekt der Silyloxy-Gruppe bewirkt, wobei zudem der Charakter des nicht basischen Carbamat-NH nach vollzogener 1,4-Addition und Deprotonierung eine Rückreaktion im Sinne einer Gleichgewichtsreaktion verhindert.^[101] Die hierbei verwendeten Aldehyde können neben Ether- und Esterfunktionen auch ungesättigte bzw. Imid-funktionalisierte Seitenketten tragen und werden in guten bis sehr guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen von *ee* = 87% - 97% umgesetzt.



Schema 4.4: Organokatalysierte asymmetrische Aza-Michael-Additionen an Enale.

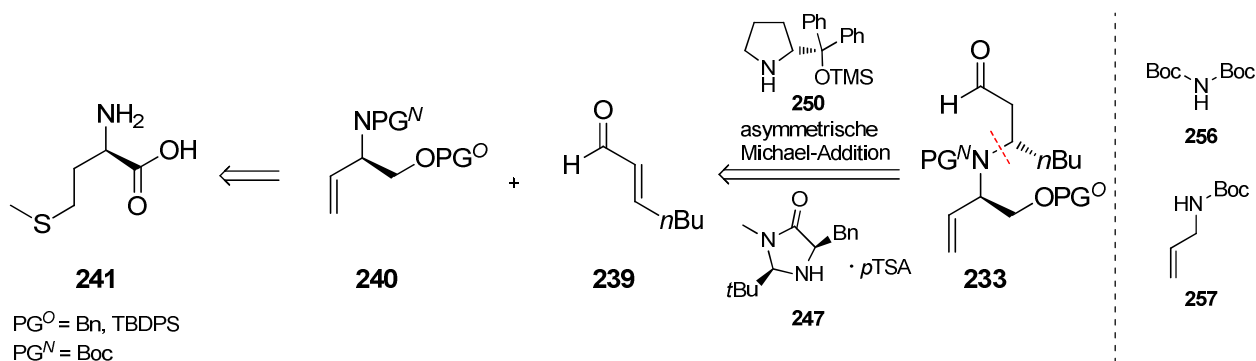
Die Gruppe um *A. Córdova* griff auf den von *K. A. Jørgensen* beschriebenen Diphenylprolinoltrimethylsilylether *ent*-**250** zurück (**B**, Schema 4.4). Unter Verwendung von Phthalimid **249** und Hept-2-enal **239** als Michael-Akzeptor konnte das entsprechende Produkt

ent-**251**, laut Veröffentlichung, mit einer isolierten Ausbeute von 89% und einem Enantiomerenüberschuss von 62% *ee* erhalten werden. Obskurerweise konnten jedoch in der zitierten Veröffentlichung von A. Córdova keine analytischen Daten zu genau diesem 3-Phthaloyl-substituierten Aldehyd gefunden werden.^[104]

Noch im selben Jahr stellte K. A. Jørgensen Reaktionsbedingungen vor, unter denen es gelingt, Succinimid **252** als Stickstoffäquivalent mit, vergleichsweise zu Phthalimid, wesentlich besseren Enantioselektivitäten an Enale **253** zu addieren (C, Schema 4.4).^[105] Als Katalysator liefert das Prolinolderivat **254** die höchste Enantioselektivität. Im Falle Heptenals wird in 65%-iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 87% das entsprechende Aminierungsprodukt erhalten.

4.2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

Zum Aufbau des enantiomerenreinen β -Aminoaldehyds **233** wurden, der Retrosynthesestrategie aus Schema 4.5 folgend, die literaturbekannten Organokatalysatoren **247** und **250** für die geplanten asymmetrischen Aza-Michael-Additionen synthetisiert. Ebenso wurden das *N*-Boc-geschützte N-Nukleophil **240** ausgehend von (*R*)-Methionin und die zu **240** strukturverwandten N-Nukleophile **256** und **257** als Testsubstrate dargestellt.

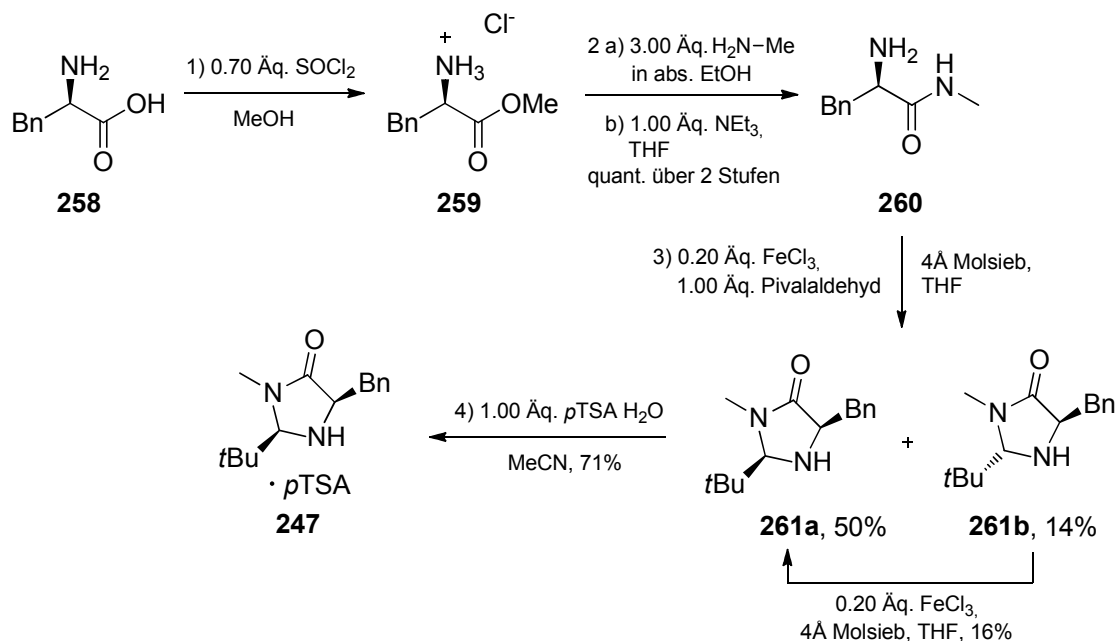


Schema 4.5: Retrosynthese des β -Aminoaldehyds **233**.

4.2.1.1 Synthese der Organokatalysatoren

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von D. W. C. MacMillan^[100] wurde (*R*)-Phenylalanin **258** verestert und das Hydrochlorid des Methylesters **259** aus MeOH/Ether umkristallisiert (s. Schema 4.6). Die Kristalle wurden anschließend mit 3.00 Äq. einer 8 M Lösung aus Methylamin in abs. Ethanol gelöst und nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur quantitativ in das Amid überführt. Dieses mit Triethylamin in das freie Amin **260** umgesalzte Amid wurde anschließend mit Pivalaldehyd Eisen(III)-katalysiert zum entsprechenden Imidazolidinon

261a in einer Ausbeute von 50% cyclisiert, wobei zusätzlich 14% des ungewünschten Diastereomers **261b** nach flashchromatographischer Aufreinigung isoliert werden konnten.



Schema 4.6: Synthese des Imidazolidinon-*p*-toluolsulfonsäuresalzes **247**.

Die *anti*-Konfiguration des Imidazolidinons **261b** konnte mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse verifiziert werden (s. Abb. 4.1). Dieses konnte wiederum durch Umsetzung mit 0.20 Äq. FeCl₃ und 4Å Molsieb in abs. THF 16%-ig in das gewünschte Epimer **261a** teilsomerisiert werden. Die Darstellung des *p*TSA-Salzes **247** erfolgte durch Rühren in Acetonitril in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und anschließender Kristallisation aus dem binären Lösungsmittelgemisch MeOH/Ether.

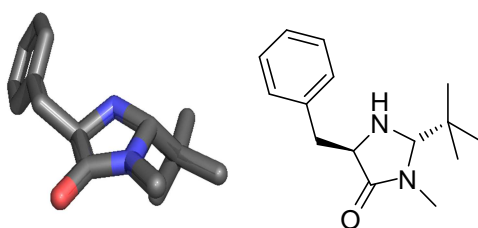
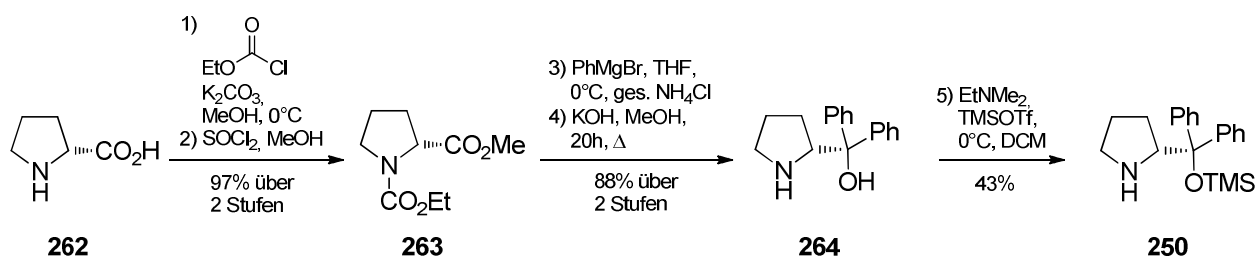


Abbildung 4.1: Röntgenkristallstrukturanalyse des Imidazolidinon-*p*-Toluolsulfonsäuresalzes **261b**.

Die Synthese des Diphenylprolinols **264** erfolgte in Anlehnung an die Literaturvorschrift von *J. V. B. Kanth* in insgesamt sehr guter Ausbeute (s. Schema 4.7).^[106] Ausgehend von (*R*)-Prolin **262** wurde die Aminosäure mit Ethylchloroformiat vollständig in das entsprechende Ethoxycarbamat überführt. Aufgrund des nun unvollständig vorliegenden Methylesters wurde anschließend mit Thionylchlorid in Methanol dann das allseits veresterte Prolin **263** in insgesamt 97%-iger Ausbeute erhalten.



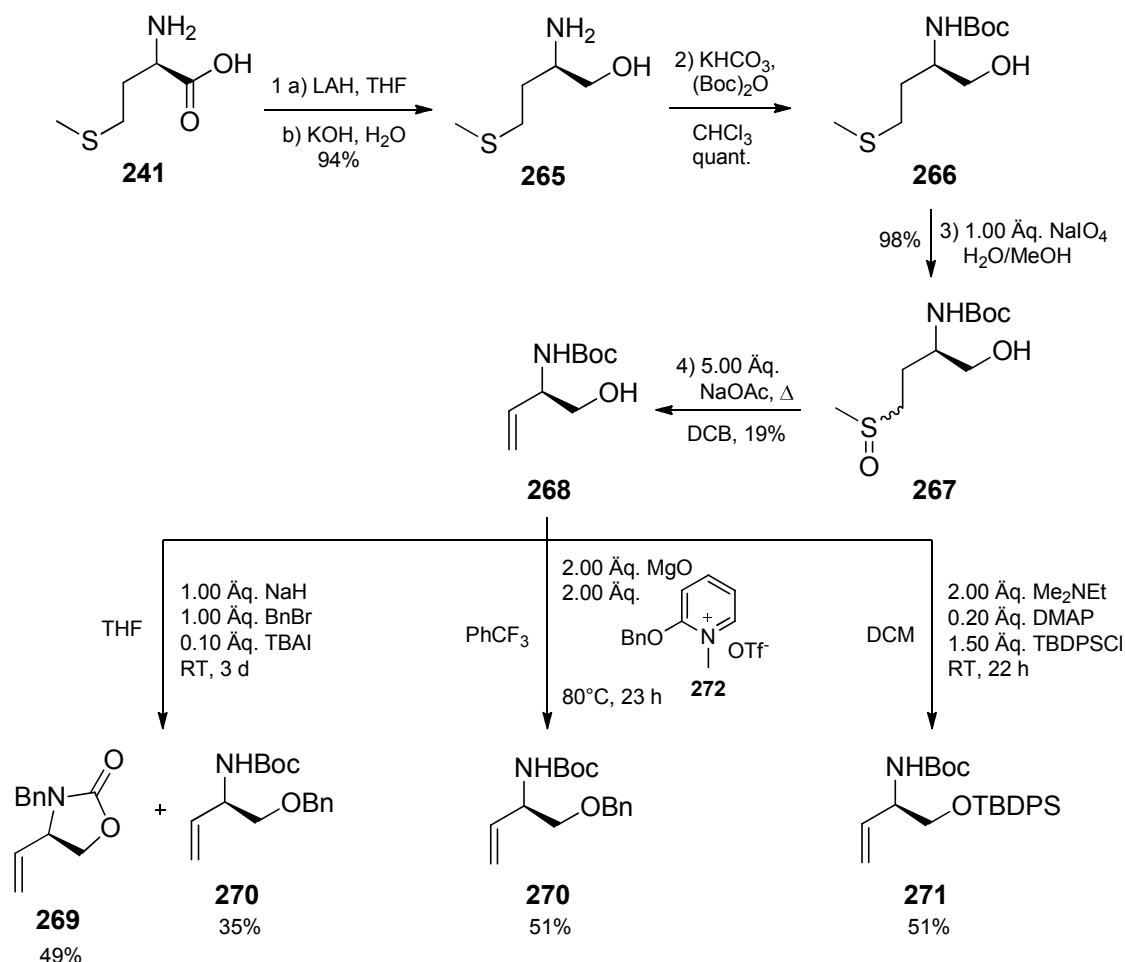
Schema 4.7: Synthese des (*R*)-Diphenylprolinol-trimethylsilylethers **250**.

Nach Umsetzung des Pyrrolidins **263** mit einer frisch hergestellten Phenylmagnesiumbromid-Lösung wurde zweifach aryliert und anschließend basisch das Caramat verseift. Bei der Verseifungsreaktion ist dabei zu achten, dass die Abspaltungsreaktion durch einen intramolekularen Auftaktschritt eingeleitet wird. Nach 4 h Erhitzen zum Rückfluss entsteht daher zunächst das entsprechende Oxazolidinon als Zwischenprodukt, welches nach weiteren 16 h Erhitzen in das freie Prolinolderivat **264** abreagiert. Die abschließende Silylierung zum TMS-Ether **250** wurde in Anlehnung an *S. S. Chow* mit Trimethylsilyltriflat als Silylierungsreagenz durchgeführt.^[107] Somit konnte der Organokatalysator fünfstufig mit einer Gesamtausbeute von 37% synthetisiert werden.

4.2.1.2 Synthese der Aza-Nukleophile

In diesem Unterkapitel werden die Synthesen der Aza-Nukleophile der geplanten Michael-Addition (s. Schema 4.5) vorgestellt.

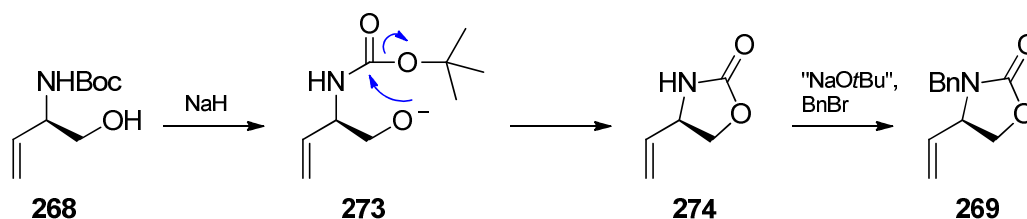
In Abweichung zur Literaturvorschrift wurde unter identischen Reaktionsbedingungen der von *S. Slavik* beschriebenen Valin-Reduktion,^[77] (*R*)-Methionin **241** mit LAH in THF zu (*R*)-Methioninol **265** reduziert (s. Schema 4.8). Dieses wurde anschließend mit Di-*tert*-butyldicarbonat quantitativ zum *N*-Boc-geschützten (*R*)-Methioninol **266** umgesetzt. Bei der daraufhin durchgeführten selektiven Oxidation zu den Sulfoxiden **267** mit Natriumperiodat, welche in Anlehnung an die Vorschrift von *R. F. Keyes* durchgeführt wurde,^[97] ist zur Vermeidung einer Überoxidation zum Sulfon ein rechtzeitiger Reaktionsabbruch nach 2.5 h entscheidend. Die Verwendung von Oxone[®] als Oxidationsmittel führte hier zu deutlich schlechteren Selektivitäten. Die anschließende Sulfoxid-Pyrolyse nach *Y. Ohfuné* gelang in lediglich 34% der Literatúrausbeute,^[108] was auf ein in der Literatur nicht beschriebenes Zersetzungsverhalten von **267** auf Kieselgel zurückgeführt werden kann. Erst nach einer zweiten flashchromatographischen Aufreinigung mit basischem Kieselgel konnte das Allylamin **268** sauber isoliert werden.



Schema 4.8: Synthese der substituierten Allylamine **270** und **271**.

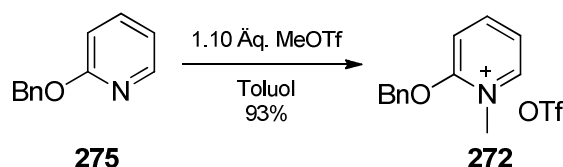
Um Oxoadditionsprodukte bei der anvisierten Aza-Michael-Addition (s. Schema 4.5) zu vermeiden, ist ein Schutz der Hydroxyfunktion von **268** notwendig. Im Einklang mit der geplanten Synthesestrategie der Cylindricine (s. Schema 3.1) stehen Benzyl- und Silylschutzgruppen, welche basenstabile Eigenschaften besitzen und unter hydrogenolytischen Bedingungen bzw. fluoridinduziert simultan wieder entfernt werden können. Im Schema 4.8 sind die Reaktionsbedingungen zur Synthese des Benzylethers **270** und des Silylethers **271** gezeigt. Bei der Synthese des *O*-Benzyl-geschützten Allylamins **270** unter basischen Bedingungen mit Natriumhydrid und Benzylbromid wird dabei die Bildung von 49% des Oxazolidinons **269** als Nebenprodukt bei gleichzeitiger Generierung des Produkts **270** (35% Ausbeute) beobachtet. Die Identifizierung des Nebenprodukts gelang dabei mittels kernresonanzspektroskopischer Untersuchungen und ESI-Massenspektrometrie, wobei das Massenspektrogramm bei $m/z = 226.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ einen Basispeak aufweist. Offensichtlich liegt diesem Befund eine intramolekulare Umesterungsreaktion am Carbamat zugrunde, welche nach Deprotonierung des Alkohols **268** in Konkurrenz zur Substitutionsreaktion mit Benzylbromid treten kann (s. Schema 4.9). Anschließend könnte

dann nach intramolekularer nukleophiler Substitution eine Benzylierung am Stickstoff zum isolierten Nebenprodukt **269** erfolgen.



Schema 4.9: Mögliche Oxazolidinonbildung **269** unter basischen Benzylierungsbedingungen.

Da aufgrund der säurelabilen *N*-Boc-Schutzgruppe die Verwendung von Trichloracetamiden nicht möglich ist, bieten Alkoxypyridinium Sulfonate als Benzylierungsreagenz eine interessante Alternative. Das von *G. Dudley* beschriebene Benzyloxy-methylpyridinium Sulfonat **272** konnte ausgehend von 2-Benzyloxy-pyridin **275** in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden (s. Schema 4.10), ist „benchstabil“ und benzyliert in Gegenwart von Magnesiumoxid primäre (85%-95% Ausbeute), sekundäre und tertiäre Alkohole (70%-84% Ausbeute).^[109-110] *N*-Methyl-2-pyridinon, welches als Koppelprodukt bei dieser Reaktion entsteht, ist wasserlöslich und kann somit leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.



Schema 4.10: Synthese des Benzyloxy-methylpyridinium Sulfonats **272**.

Bislang wurden jedoch noch keine Carbamat-tolerierende Benzylierungsreaktionen mit **272** beschrieben. Lediglich konnten Untersuchungen bezüglich der funktionellen Gruppentoleranz bisher zeigen, dass die selektive Darstellung von Benzylethern in Gegenwart von freien Aminen problematisch ist.^[94]

Die Umsetzung des Hydroxyallylamins **268** mit Dudley's Reagenz **272** in Trifluortoluol und 23 h Rühren bei 80°C lieferte den gewünschten Benzylether **270** nach chromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 51% (s. Schema 4.8). Als Nebenprodukt konnten Spuren des Benzyloxycarbonyl-substituierten Carbamats **276** isoliert werden (s. Abbildung 4.2), dessen strukturelle Aufklärung mittels ESI-Massenspektrometrie und zweidimensionaler Kernresonanzspektroskopie gelang. Demnach können *N*-Boc-Schutzgruppen durch Dudley's Reagenz **272** zu einem geringen Anteil umgeestert werden.

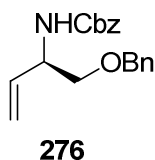
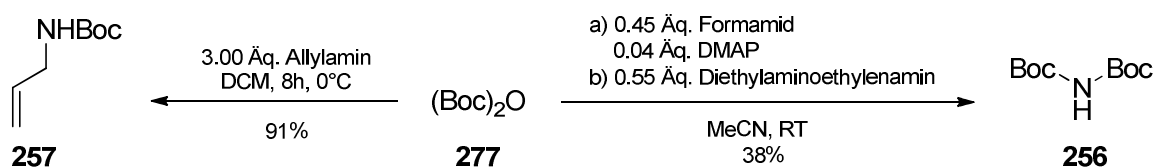


Abbildung 4.2: Nebenprodukt **276**.

Als alternative Schutzgruppe zum Benzylether **270** gelang außerdem die Synthese des Silylethers **271** (s. Schema 4.8). In Gegenwart von 0.20 Äq. DMAP und 2.00 Äq. Dimethylethylamin konnte das gewünschte Produkt **271** durch Umsetzung mit 1.50 Äq. *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid erhalten werden. Nach flashchromatographischer Aufreinigung konnten 51% des Silylethers **271** elementaranalysenrein isoliert und vollständig charakterisiert werden.

Zur Evaluierung von Reaktionsbedingungen der angestrebten asymmetrischen Aza-Michael-Addition wurden zudem die zwei strukturell verwandten Testsubstrate *tert*-Butyloxycarbonylallylamin **257** und Di-*tert*-butyl-iminodicarbonat **256** ausgehend von Di-*tert*-butyl-dicarbonat **277** synthetisiert (s. Schema 4.11).



Schema 4.11: Synthese strukturverwandter Aza-Nucleophile.

Der Vorschrift von *Y. L. Dory* folgend,^[111] wurde zur Herstellung des Imids **256** frisch getrocknetes Formamid mit DMAP in abs. Acetonitril gelöst und mit einer Di-*tert*-butyl-dicarbonat-Lösung versetzt. Um die Reaktion einzuleiten, wurde vorsichtig für eine Stunde auf 35°C erwärmt fünf weitere Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe Diethylaminoethylenamins unterhalb 25°C, wurde die Mischung über Nacht gerührt und anschließend wässrig sauer aufgearbeitet. Das Imid **256** wird durch Umkristallisation aus Petrolether aufgereinigt und in einer Ausbeute von 38% erhalten.

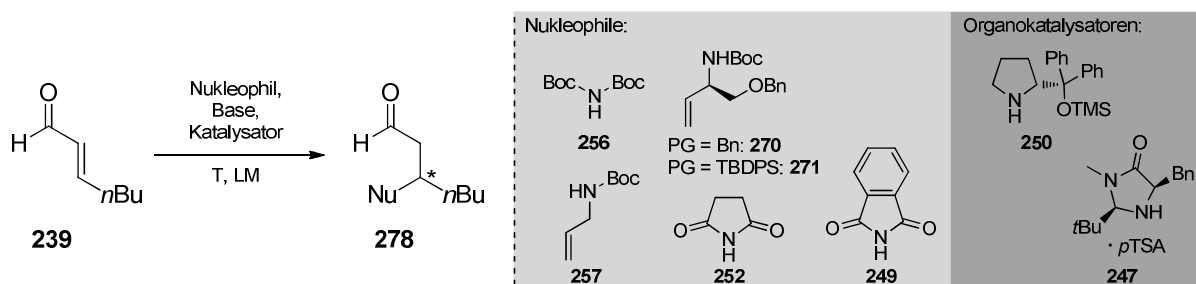
Die Synthese des *tert*-Butyloxycarbonyl-allylamins **257** gelang durch Umsetzen von Di-*tert*-butyl-dicarbonat **277** mit Allylamin in DCM bei 0°C und anschließendem Umkristallisieren aus *n*-Hexan in einer Ausbeute von 91%.

4.2.2 Experimentelle Untersuchungen zur asymmetrischen Aza-Michael-Addition

Zur Untersuchung von Aza-Michael-Additionen an Heptenal **239** wurden verschiedene Reaktionsbedingungen unter Variation des Nukleophils, der Base, der Temperatur und des Lösungsmittels betrachtet (s. Tabelle 4.1).

Am Beispiel des Carbamats **257** sollte zunächst ein geeignetes Reaktionssystem identifiziert werden, welches dann auf die substituierten Allylamine **270** und **271** übertragen werden sollte. Hierzu wurden zunächst starke nicht nukleophile Basen als Aktivierungsreagenz in THF und im Lösungsmittelgemisch THF/*t*BuOH evaluiert, wobei im aprotischen Lösungsmittel THF weder mit Diazabicycloundecen (DBU), Kalium-*tert*-butanolat (KO*t*Bu) noch mit Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDs) ein Umsatz beobachtet werden konnte (Tabelle 4.1, #1-#4). Es wurden jeweils das Allylamin **257** mit der entsprechenden Base in THF bei -15°C, -20°C bzw. -78°C gelöst und 10 min gerührt. Anschließend wurde frisch destilliertes Heptenal **239** bei gleicher Temperatur zugetropft und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Um eine zu geringe Acidität von **257** als Grund für das Ausbleiben der Reaktion auszuschließen zu können, wurde ein Deuterierungsexperiment von **257** mit *n*BuLi bei -78°C durchgeführt, welches ein H-D-Austausch des NH-Protons zu 70% zeigte und somit das Lithiumamid des Allylcarbamats **257** in THF indirekt nachweist. Darüber hinaus wurden äquimolare Mengen an Base in einer 1:1-Mischung des polar protischen Lösungsmittelgemisches THF/*t*BuOH untersucht, um die ionischen Zwischenstufen stärker zu stabilisieren und die Protonierung des Enolats durch *tert*-Butanol zu gewährleisten (Tabelle 4.1, #5-#8). Jedoch konnte auch hier kein Umsatz konstatiert werden. Schließlich sollte untersucht werden, inwiefern eine Iminiumaktivierung durch die Organokatalysatoren **250** und **247** unter den in der Literatur bekannten Reaktionsbedingungen^[101, 104, 112] die Aza-Michael-Addition des Carbamats **257** einleiten könnte (Tabelle 4.1, #9-10). In beiden Experimenten konnte auch hier kein Umsatz des Carbamats **257** beobachtet werden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass offensichtlich die Nukleophilie des Carbamats **257** ebenfalls nicht ausreicht, um eine Iminiumion-aktivierte Aza-Michael-Addition einzuleiten und deshalb stärkere N-Nukleophile für die geplante 1,4-Addition erforderlich sind.

Tabelle 4.1: Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von Carbamaten und Imiden an Heptenal **239**.



#	Nukleophil	Äq.	Base	Organokat.	T	LM	Umsatz
1	257	0.10	DBU	-----	-15°C	THF	k.U.
2	257	1.00	KOtBu	-----	-15°C	THF	k.U.
3	257	1.00	KHMDS	-----	-20°C auf RT	THF	k.U.
4	257	1.05	<i>n</i> BuLi	-----	-15°C	THF	k.U.
5	257	1.00	KOtBu	-----	-20°C	THF/ <i>t</i> BuOH	k.U.
6	257	1.00	DBU	-----	-20°C	THF/ <i>t</i> BuOH	k.U.
7	257	1.00	KHMDS	-----	0°C	THF/ <i>t</i> BuOH	k.U.
8	257	1.00	NaH	-----	-10°C	THF/ <i>t</i> BuOH	k.U.
9	257	0.20	-----	250	4°C	CHCl ₃	k.U.
10	257	0.20	-----	247	-20°C	CHCl ₃	k.U.
11	256	0.10	DBU	-----	-15°C	THF	k.U.
12	256	1.00	KOtBu	-----	-15°C	THF	k.U.
13	256	0.20	-----	250	4°C	CHCl ₃	k.U.
14	256	0.20	-----	247	-20°C	CHCl ₃	k.U.
15	249	0.20	DBU	-----	RT	Dioxan	Spuren
16	249	0.08	DBU	-----	RT	DMF	33%
17	249	0.20	-----	250	4°C	CHCl ₃	88%, 40% <i>ee</i> ^a
18	252		NaOAc ^b	250	RT	DCM	71%, 46% <i>ee</i> ^a
19	252	0.20	-----	247	-20°C	CHCl ₃	k.U.

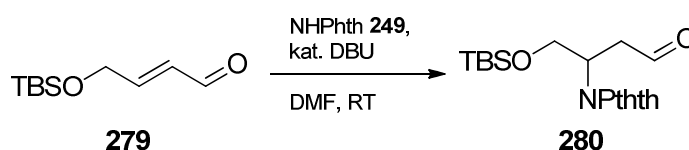
20	270	NaOAc	250	RT	DCM	k.U.
21	271	NaOAc	250	RT	DCM	k.U.

^aBestimmung des Enantiomerenüberschusses aus ¹H-NMR-Spektrum mittels Shift-Reagenz Eu(hfbc)₃. ^b0.20 Äq. NaOAc, 0.10 Äq. **250**, 2.00 Äq. Wasser.

In darauffolgenden experimentellen Untersuchungen wurde nun beleuchtet, inwiefern sich, die vergleichsweise zu Carbamaten nukleophileren, Imide als Stickstoffquellen für die Aza-Michael-Addition an das Enal **239** eignen.

Unter Verwendung des Bis(*tert*-butyloxycarbonyl)-imids **256** konnte, analog zum Carbamat **257**, weder baseninduziert (Tabelle 4.1, #11-#12) noch unter Iminiumaktivierung (Tabelle 4.1, #13-#14) eine Umsetzung des Imids beobachtet werden.

Der erfolgreiche Einsatz von Phthalimid als Aza-Nucleophil in der Michael-Addition wurde bereits in der Literatur beschrieben, wobei es *T. Livinghouse* gelang, den oxygenierten Crotonaldehyd **279** DBU-katalysiert mit Phthalimid **249** umzusetzen (s. Schema 4.12).^[113] Eine detaillierte Versuchsdurchführung sowie die Aufreinigung und Ausbeute dieser Reaktion sind jedoch nicht beschrieben.



Schema 4.12: DBU-katalysierte Aza-Michael-Addition mit Phthalimid **249** als Nukleophil von *T. Livinghouse*.

In Anlehnung an *T. Livinghouse*^[113] konnte eine Aza-Michael-Addition an Heptenal **239** erfolgreich durchgeführt werden (s. Tabelle 4.1, #16). Hierzu wurden 1.65 Äq. Phthalimid und 0.08 Äq. DBU in DMF bei Raumtemperatur vollständig gelöst und nach Zugabe des frisch destillierten Aldehyds **239** bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand unverzüglich unter basischen Bedingungen chromatographisch aufgereinigt und zur Vermeidung von Retro-Michael-Additionen im Gefrierschrank aufbewahrt. Es gelang dabei den 3-Phthaloyl-substituierten β -Aminoaldehyd *rac*-**251** sauber in einer Ausbeute von 33% zu isolieren. Ausbeuteverluste sind auf mit Phthalimid verunreinigte Mischfraktionen bei der chromatographischen Aufreinigung zurückzuführen, die auch durch wiederholte chromatographische Aufreinigung nicht weiter isoliert werden konnten.

Ein Lösungsmittelwechsel zu Dioxan nach *K. A. Jørgensen*^[105] führte bei der Michael-Addition lediglich zu geringen und langsamen Umsätzen (s. Tabelle 4.1, #15).

Gute Umsätze hingegen konnte in Anlehnung an A. Córdova^[104] Prolinol-katalysiert erzielt werden (s. Tabelle 4.1, #17). Hierzu wurden 1.20 Äq. Phthalimid in abs. Chloroform gelöst und in Gegenwart von 0.20 Äq. des Prolinols **250** mit frisch destilliertem Heptenal **239** bei 4°C zur Reaktion gebracht. Nach Einengen der Reaktionslösung konnte mittels Protonenkernelnresonanzspektroskopie aus dem Verhältnis von nicht umgesetzten Phthalimid und dem Produktsignal des Aldehydprotons der Umsatz zum Aminoaldehyd **251** auf 88% bestimmt werden. Allerdings erwies sich die chromatographische Isolierung des Aminoaldehyds aufgrund von starken Zersetzungsanzeichen als nicht praktikierbar. Ein möglicher Zerfallsweg verläuft über eine Abspaltung Phthalimids, welches in allen Fraktionen vorlag. Offensichtlich begünstigt Prolinol **250** diese Retroaddition, da dieses ausgeprägte Zersetzungsverhalten nicht bei der chromatographischen Aufreinigung bei #16 zu beobachten war. Da leider weder eine genaue Versuchsdurchführung noch die Aufreinigungsbedingungen dieses Experiments von A. Córdova beschrieben wurden, konnte die Literaturnachbearbeitung von 89%^[104] nicht nachvollzogen werden. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde das Rohprodukt mit Eu(hfbc)₃ als Shiftreagenz in dessen diastereomorphen Komplexe überführt und diese quantifiziert. In Abbildung 4.3 ist ein Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums des mit Phthalimid verunreinigten Aldehyds **251** im Bereich 9.7 ppm - 10.1 ppm dargestellt, indem die Aufspaltung des Aldehyd-Signals in dessen diastereomorphen Komplexe gezeigt ist. In Gegenwart von 70 mol% des Shift-Reagenzes Europium(III)-tris(3-heptafluorobutyl)-D-campher (Eu(hfbc)₃) konnte aus der Integration der beiden Signale der Diastereomerenüberschuss zu *de* = 40% bestimmt werden. Die mit 70 mol% außergewöhnlich hohe Stöchiometrie des Shift-Reagenzes wird bedingt durch noch vorhandenes Phthalimid, welches ebenfalls mit Eu(hfbc)₃ komplexiert und dadurch veränderte chemische Verschiebungen erfährt. Besonders stark ist dieser Effekt am N-*H* Proton ausgeprägt, dessen Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 10.081$ ppm (30 mol% Eu(hfbc)₃, s. Abb. 4.3) zugeordnet werden kann.

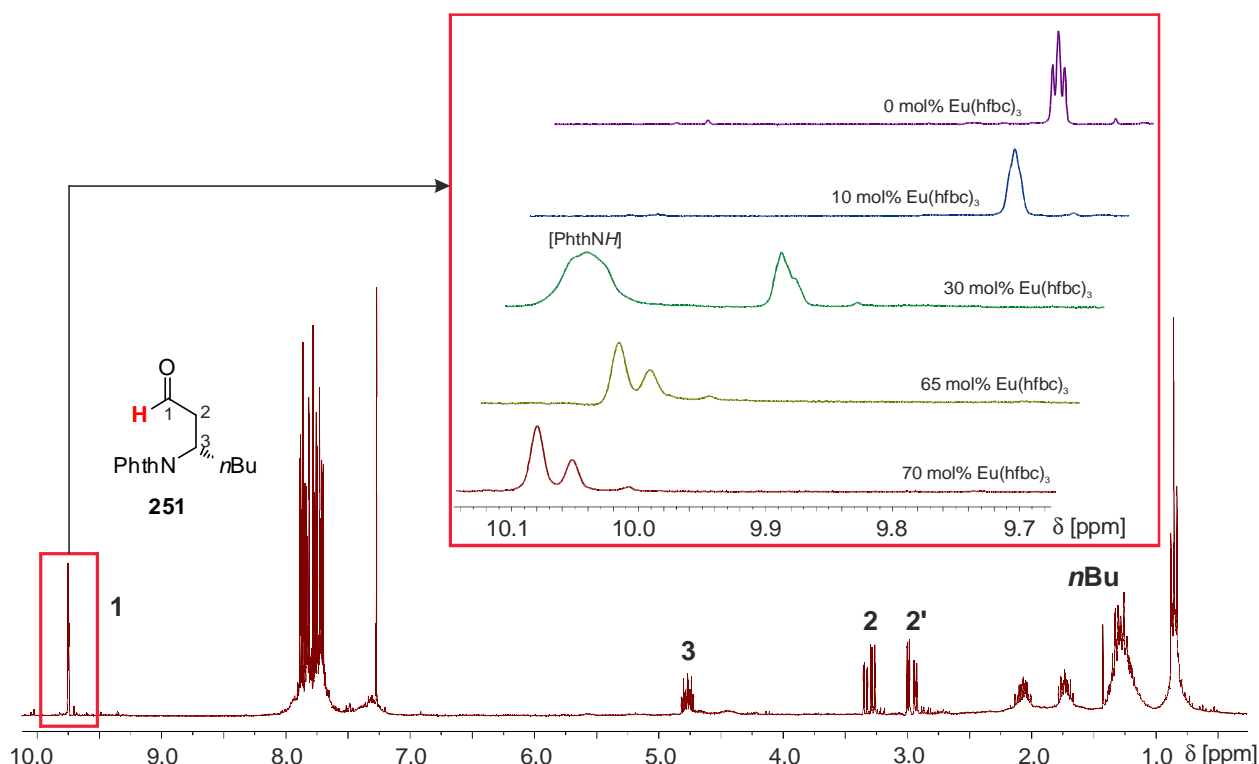


Abbildung 4.3: Shift-Experiment des β-Aminoaldehyds **251** mit Eu(hfbc)₃ zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Mit Succinimid als Stickstoffquelle für die Aza-Michael-Addition konnte, nach Bedingungen von K. A. Jørgensen,^[105] das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 71% isoliert werden (s. Tabelle 4.1, #18). In Abweichung zur Literatur, wurde zunächst auf Prolinol **250** im Gegensatz zu **254** als Katalysator zurückgegriffen. Mit **250** konnte zwar mit 71% eine vergleichsweise leicht bessere Ausbeute erzielt werden (Lit.: 65%^[105]), jedoch offenbarte die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses eine geringere Stereoselektivität. Während mit dem in der Literatur beschriebenen Katalysator **254** der β-Aminoaldehyd **281** mit einem Enantiomerenüberschuss von 87% *ee* isoliert wurde, konnten hier mit **250** lediglich 46% *ee* erzielt werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses gelang kernresonanzspektroskopisch unter Verwendung des Shift-Reagenzes Eu(hfbc)₃. Abbildung 4.4 zeigt den Bereich der chemischen Verschiebung des Aldehyd-Protonsignals von **281**, welches mit der Zugabe von Eu(hfbc)₃ immer stärker in zwei Signale aufspaltet. Bei einer Konzentration von 40 mol% Eu(hfbc)₃ liegen beide Signale basisliniengetreunt vor, wobei nach Integration der beiden Signale, welche auf die Bildung von diastereomorphen Europium-Komplexen zurückgeführt werden kann, das Verhältnis zu ($\delta = 10.551 / \delta = 10.505$) = 0.73/1.00 bestimmt wurde.

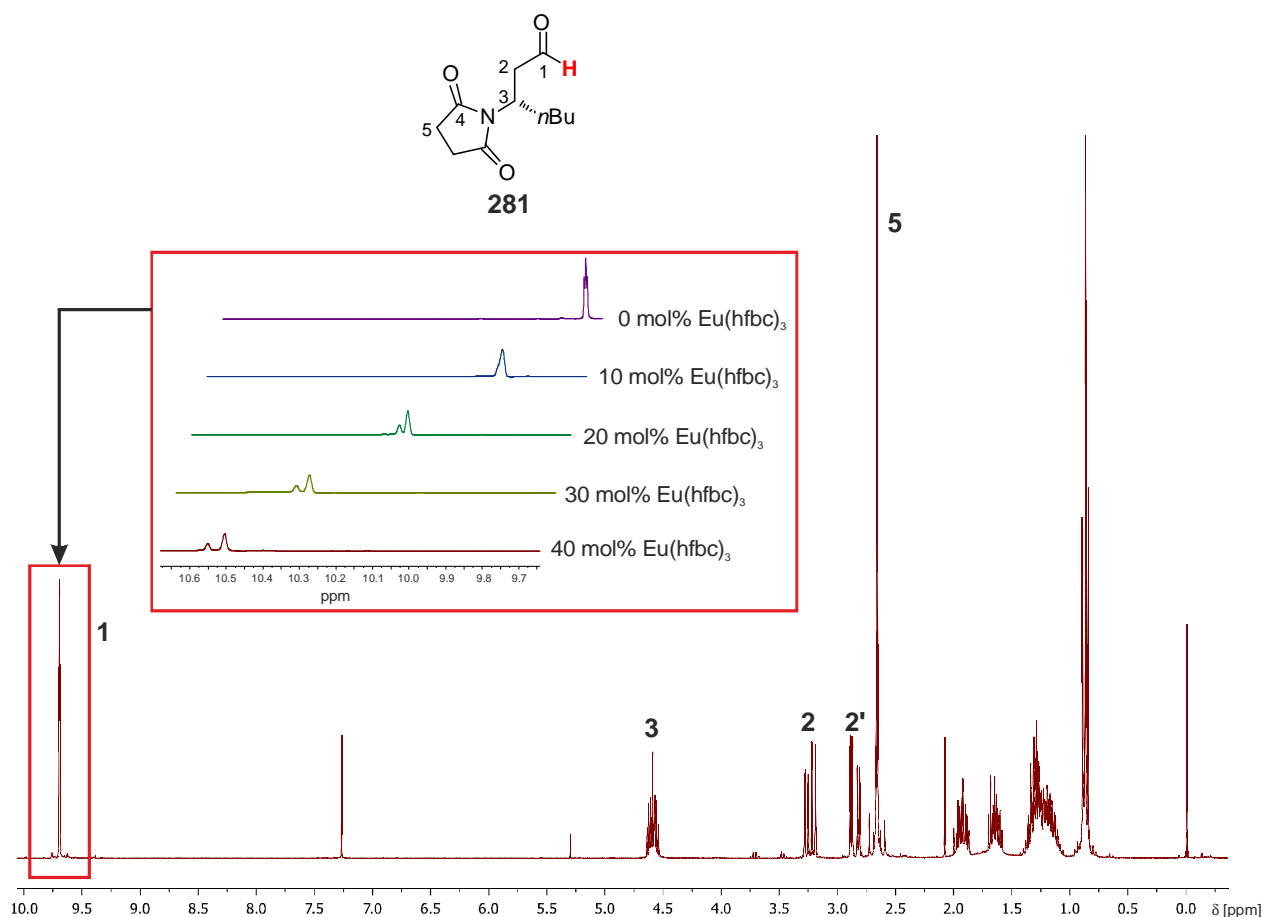


Abbildung 4.4: Shift-Experiment des β -Aminoaldehyds **281** mit $\text{Eu}(\text{hfbic})_3$ zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Bevor weitere Optimierungsarbeiten zum stereoselektiven Verlauf der asymmetrischen Michael-Addition mit Succinimid erfolgen sollten, lag die Priorität zunächst in der Verifizierung der Route, welche eine Reduktion des Succinimidoylrestes zum freien Amin vorsieht. Ergebnisse dieser Syntheseroute werden in Kapitel 4.2.4 diskutiert.

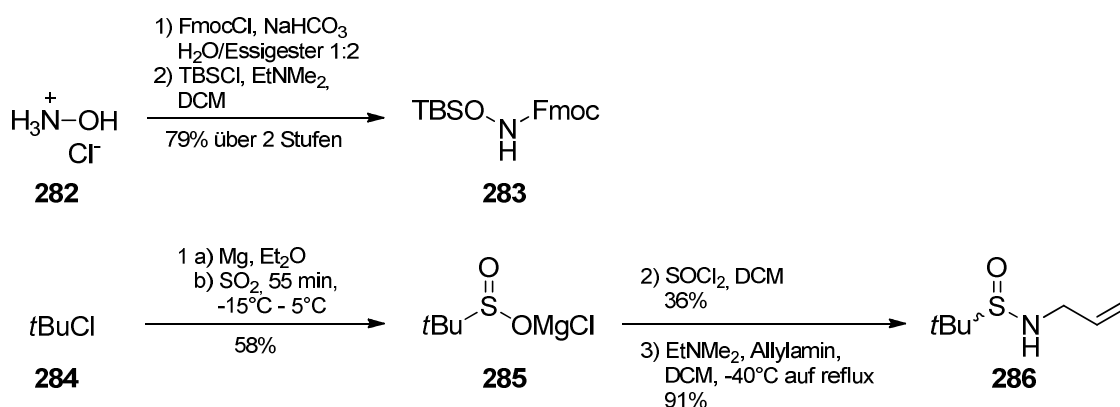
Ermutigt durch diesen Erfolg wurden ebenfalls die substituierten Allylcarbamate **270** und **271** unter den soeben beschriebenen Bedingungen von *K. A. Jørgensen*^[105] als Nukleophile eingesetzt (Tabelle 4.1, #20-#21). In beiden Experimenten konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Um die Nukleophilie der Stickstoffäquivalente entscheidend zu erhöhen, sollten durch Einbringen eines in Nachbarschaft zum nukleophilen Zentrums befindenden elektronegativen Atoms mit ungepaarten Elektronen, funktionalisierte Aminderivate als Reagenzien untersucht werden. Solche α -Nukleophile zeichnen sich, wie umfangreiche Studien von *J. O. Edwards* und *R. G. Pearson* zeigen konnten,^[114] durch eine vergleichsweise erhöhte Nukleophilie aus, was in der Literatur als so genannter α -Effekt bezeichnet wird. Nach quantenmechanischen

Berechnungen konnte durch *M. M. Heaton* dieser Effekt auf das Vorhandensein eines asymmetrisch antibindenden HOMO bei α -Nukleophilen zurückgeführt werden.^[115] Zum einen ist bei diesen die Ladungsdichte am nukleophilen Zentrum diffuser als bei nicht- α -Nukleophilen und zum anderen befindet sich im HOMO eine senkrecht zur Bindung ausgerichtete Knotenebene.^[115] Die Beobachtung der erhöhten Nukleophilie von α -Nukleophilen ist dabei auf lone pair-lone pair Repulsionen zurückzuführen. Diese elektrostatischen Repulsionen zwischen dem Elektronenpaar des reagierenden Atoms und dem freien Elektronenpaar des benachbarten elektronegativen Atoms führen zu einer Erhöhung der Energie im Grundzustand des Nukleophils und erniedrigen dadurch die Aktivierungsenergie.

Diese *Grundzustandsdestabilisierung* sollte durch Einbringen einer *tert*-Butyl-Sulfinyl-Schutzgruppe bzw. einer Silyloxy-Gruppe erreicht werden. Die Synthesewege beider α -Nukleophile, des literaturbekannten *N*-Silyloxycarbamats **283** und des Sulfinamids **286** sind in Schema 4.13 dargestellt.

In einer zweistufigen Synthese konnte ausgehend vom Hydroxylaminhydrochlorid **282** Fmoc-chlorid unter schwach wässrig basischen Bedingungen zum Carbamat umgesetzt werden und anschließend der Alkohol mit TBSCl zum gewünschten Produkt in einer Gesamtausbeute von 79% silyliert werden.^[101]

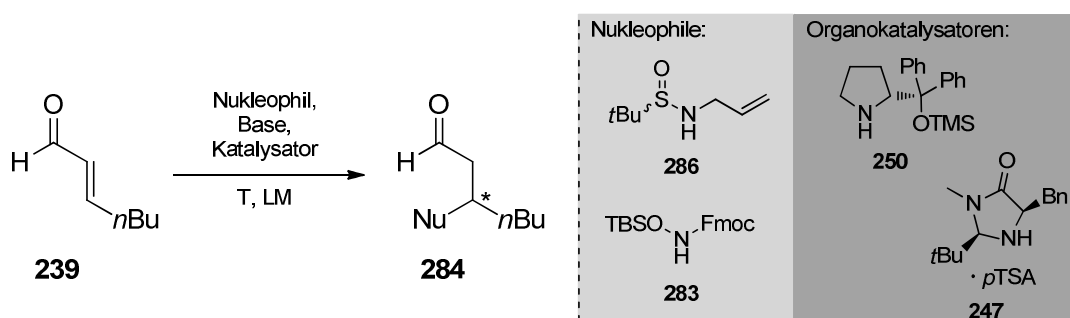


Schema 4.13: Synthese der Aza- α -Nukleophile **283** und **286**.

Die Synthese des Sulfinamids gelang über die Zwischenstufe des entsprechenden Sulfinsäurechlorids, welches in Anlehnung an die Literaturvorschrift von *M. Reggelin* in zwei Stufen synthetisiert worden war.^[116] Die anschließende Allylierung zum gewünschten Produkt **286** gelang unter basischen Bedingungen in Dichlormethan und chromatographischer Aufreinigung in sehr guter Ausbeute.

Beide Nukleophile wurden nun in der Aza-Michael-Addition mit Heptenal **239** unter variierenden Reaktionsbedingungen eingesetzt (s. Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von α -Nukleophilen an Heptenal **239**.



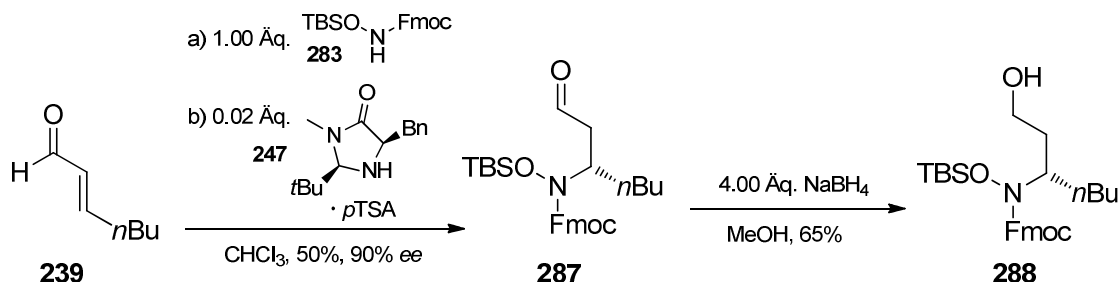
#	Nukleophil	Äq.	Base	Organokat.	T	LM	Umsatz
1	286	1.00	DBU	-----	-20°C	CHCl ₃	k.U.
2	286	1.10	KOtBu	-----	RT	CHCl ₃	k.U.
3	286	-----	NaOAc ^b	(<i>R</i>)-Prolin	RT	DCM	k.U.
4	286	-----	NaOAc ^c	250	RT	DCM	Zersetzung
5	286	-----	NaOAc ^c	250	RT	CHCl ₃ /EtOH ^d	Zersetzung
6	286	0.20	-----	250	-20°C	CHCl ₃	Zersetzung
7	286	0.20	-----	247	-20°C	CHCl ₃	k.U.
8	283	0.20	-----	247	-20°C	CHCl ₃	50%, 90% <i>ee</i> ^a

^aBestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC. ^b0.20 Äq. NaOAc, 0.10 Äq. **250**, 2.00 Äq. Wasser. ^c0.20 Äq. NaOAc, 0.10 Äq. (*R*)-Prolin. ^dCHCl₃/EtOH = 6:1.

Aus den experimentellen Untersuchungen mit Sulfinamid **286** als Nukleophil geht hervor, dass weder unter basischen Bedingungen (Tabelle 4.2, #1-#2) noch unter Reaktionsbedingungen nach K. A. Jørgensen^[105] (Tabelle 4.2, #3-#5) eine Produktbildung zu beobachten war. Lediglich unkontrollierbare Nebenproduktbildungen traten in Gegenwart von Prolinol **250** auf (Tabelle 4.2, #4-#6). Mit einer direkten Reduktion des Aldehyds zum entsprechenden Alkohol mit NaBH₄ und anschließender Chromatographie konnte weder der erwartete Alkohol synthetisiert werden, noch eine Aufklärung des Nebenproduktspektrums gelingen.

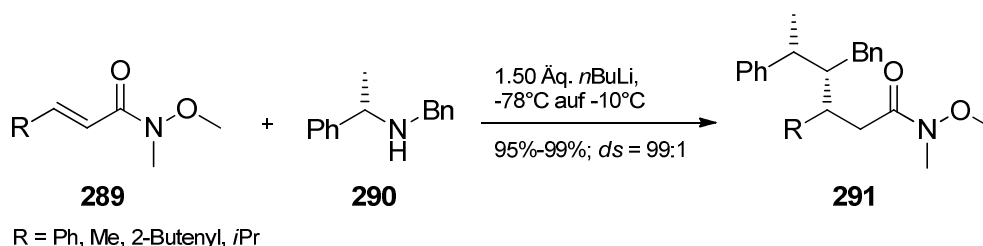
Als uneffektiv erwiesen sich darüber hinaus Reaktionsbedingungen nach A. Córdova^[104] und D. W. C. MacMillan^[100] mit Sulfinamid **286** als Nukleophil (Tabelle 4.2, #6-#7).

Ein gutes Ergebnis konnte allerdings mit *N*-Silyloxycarbamat **283** als Nukleophil verzeichnet werden. Analog zu *D. W. C. MacMillan*^[100] Ergebnissen mit *N*-Silyloxycarbamaten als Nukleophile, konnten die Reaktionsbedingungen auf das Enal **239** erfolgreich übertragen werden (Tabelle 4.2, #8). Bei einer Katalysatorladung von 20 mol% des Imidazolidinons **247** konnte bei -20°C nach 24 h kein Reaktionsfortschritt mehr beobachtet werden. Nach einer chromatographischen Aufreinigung konnte der gewünschte β -Aminoaldehyd **287** in einer Ausbeute von 50% elementaranalysenrein erhalten werden und spektroskopisch charakterisiert werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses gelang mittels chiraler HPLC des entsprechenden Alkohols **288** (s. Schema 4.14). Dieser wurde aus einer Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol nach wässrig saurer Aufarbeitung und chromatographischer Aufreinigung als farbloses Öl erhalten. Der so erhaltene Aminoalkohol **288** wurde daraufhin auf der chiralen HPLC-Säule Chiracel-D (Eluent: CO₂ (unter SFC-Bedingungen)/MeOH = 85:15) Basislinien getrennt, wobei nach 6.02 min der Produktpeak des gewünschten Enantiomers und nach 5.33 min der des unerwünschten Enantiomers detektiert wurde. Aus den Integralen beider Peaks konnte der Enantiomerenüberschuss zu *ee* = 90% bestimmt werden, wobei die beobachtete Stereoselektivität mit den publizierten Ergebnissen ähnlicher Substrate von *D. W. C. MacMillan*^[100] korreliert.



Schema 4.14: Synthese des Aminoalkohols **288** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Aza-Michael-Addition.

Eine weitere Möglichkeit β -Aminoaldehyde stereoselektiv zu synthetisieren erfolgt über Aza-Michael-Additionen an Weinrebamiden.^[117] Von *S. G. Davies* ist bekannt, dass sich das chirale Phenethylamin **290** an α,β -ungesättigte Weinrebamide **289** in hohen Diastereomerenüberschüssen und sehr guten Ausbeuten addieren lässt (s. Schema 4.15).^[83, 118] Die Diastereoselektivität lässt sich aus dem Übergangszustand der konjugierten Addition erklären. Dabei wird angenommen, dass der Michael-Akzeptor in einer *s-cis* Konformation vorliegt und das homochirale Lithium-(α -methylbenzyl)-benzylamid von der Seite angreift, bei welcher die nichtbindenden Wechselwirkungen der α -Methylgruppe des Lithiumamids mit dem Michael-Akzeptor am geringsten sind.



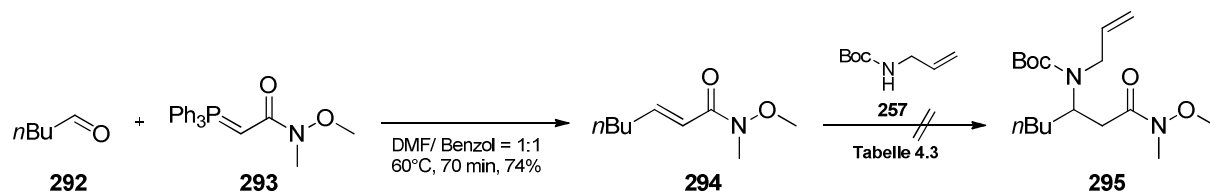
Schema 4.15: Diastereoselektive Aza-Michael-Addition an α,β -ungesättigte Weinrebamide **289** von S. G. Davies.

Ausgehend von Phenethylamin **290** wurde mit *n*BuLi deprotoniert und anschließend bei -78°C das Weinrebamid **289** zugetropft. Das Additionsprodukt der substratkontrolliert ablaufenden Aza-Michael-Addition konnte anschließend chromatographisch aufgereinigt werden und mit DIBAH zum entsprechenden Aldehyd reduziert werden. Eine Isolierung der Aldehyde war aufgrund deren Instabilität nicht möglich, so dass sie direkt in Folgereaktionen ohne weitere Aufreinigung eingesetzt werden mussten.

In Anlehnung an S. G. Davies' Arbeiten sollte zunächst das α,β -ungesättigte Weinrebamid **289** als Michael-Akzeptor synthetisiert werden (s. Tabelle 4.3). Bei der stereoselektiven Wittig-Reaktion wurde das Ylen **293** mit Pentanal in Benzol/DMF bei 70°C umgesetzt. Die dabei isolierten *E*- und *Z*-Konfigurationsisomere wurden zu 74% im Falle des *E*-Isomers **294** und 5% im Falle des *Z*-Isomers erhalten. Die Identifizierung der Konfiguration der Doppelbindung gelang mit Hilfe der Kopplungskonstanten $^3J_{trans} = 15.4$ Hz und $^3J_{cis} = 11.8$ Hz aus den Protonen-Kernresonanzspektren, wonach die *trans*-Kopplung der größeren Kopplungskonstante zurückgeordnet werden kann. Des weiteren konnte über HREI-MS die Molmasse von **294** bestätigt werden.

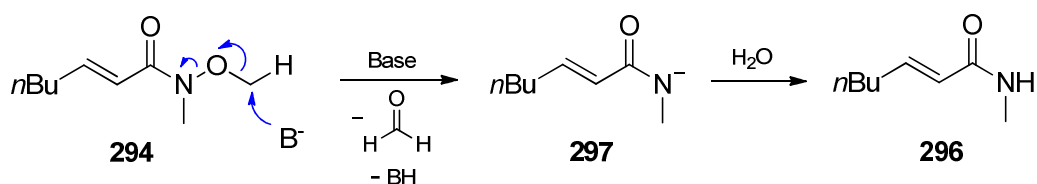
Mit dem so erhaltenen α,β -ungesättigten Weinrebamid **294** konnten darauffolgend Experimente zur Aza-Michael-Addition durchgeführt werden. In Anlehnung an S. G. Davies Arbeiten^[83, 118] wurde zunächst das Carbamat **257** bei -78°C in THF deprotoniert und anschließend das in THF gelöste Weinrebamid **294** zugetropft (s. Tabelle 4.3, #1-#2). Sowohl bei -10°C als auch bei RT konnte kein Umsatz des Weinrebamids **294** festgestellt werden. Obwohl im Deuterierungsexperiment einen H-D-Austausch mit *n*BuLi zu 70% nachgewiesen werden konnte, wurden darüber hinaus noch zwei weitere nicht nukleophile Basen eingesetzt (s. Tabelle 4.3, #3-#4).

Tabelle 4.3: Experimentelle Untersuchungen zur Aza-Michael-Addition von Metallamiden an Weinrebamid **294**.



#	Äq.	Base	T	LM	Umsatz
1	1.20	<i>n</i> BuLi	-78°C auf -10°C	THF	k.U.
2	1.10	<i>n</i> BuLi	-78°C auf RT	THF	k.U.
3	1.10	NaH	RT	THF	Spuren <i>N</i> -Methylamid 296
4	1.10	KOtBu	-20°C	THF/ <i>t</i> BuOH	39% <i>N</i> -Methylamid 296

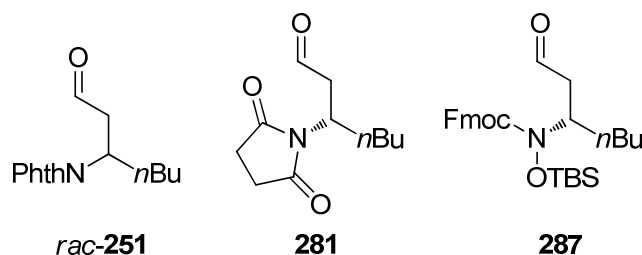
In beiden Experimenten konnte keine Produktbildung beobachtet werden, wohingegen die Bildung von *N*-Methylamid **296** als Nebenprodukt aufgeklärt werden konnte. Dieses entsteht über eine Fragmentierungsreaktion, welche durch die Deprotonierung an der Methoxygruppe eingeleitet wird (s. Schema 4.16). Nach Eliminierung Formaldehyds und wässriger Aufarbeitung würde dies die Bildung des Methylamids **296** erklären. In der Literatur ist diese Nebenreaktion der Weinrebamide bereits beschrieben worden, allerdings wurde sie dort durch die Basen LDA und *n*C₈H₁₇Li initiiert.^[119-120]



Schema 4.16: Möglicher Zerfallsmechanismus des Weinrebamids **294** in *N*-Methylamid **296**.

Eine mögliche Vermeidung dieser parasitären Fragmentierung wäre die Etablierung eines *tert*-Butyloxy-substituenten am Sauerstoff, welches kein C-H acides Proton in Nachbarschaft zum Sauerstoff trägt. Allerdings ist der synthetische Aufwand zum *tert*-Butyl-substituierten Weinrebamid sehr groß und würde die Route durch viele zusätzliche Stufen verlängern. Daher wurden weitere Untersuchungen an Weinrebamiden der Gestalt **294** als Michael-Akzeptor eingestellt.

In den Studien zur asymmetrischen Aza-Michael-Addition zur Darstellung von α,α -unsubstituierten β -Aminoaldehyden konnten zusammenfassend die Aldehyde *rac*-**251**, **281** und **287** sauber isoliert und charakterisiert werden (s. Schema 4.17).

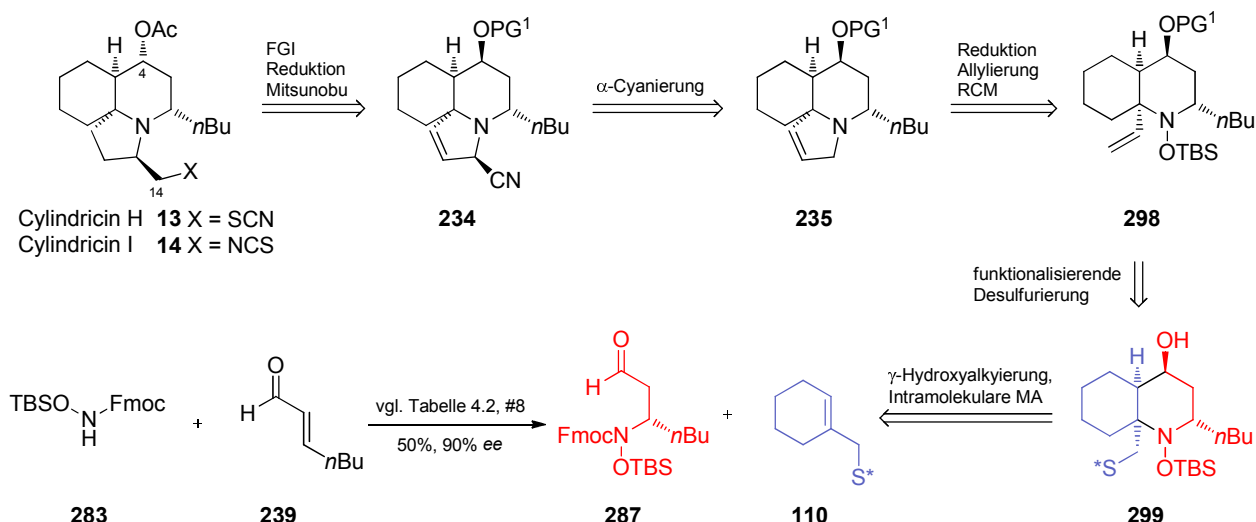


Schema 4.17: Synthetisierte und isolierte β -Aminoaldehyde.

Gemäß modifizierter Retrosynthesen können sich diese 1,3-funktionalisierten *building blocks* als wichtige Vorläufer in der Totalsynthese der Cylindricine H und I erweisen. Die Strategien und deren Umsetzungen, ausgehend von den jeweiligen Verbindungen, werden in den folgenden Kapiteln präsentiert.

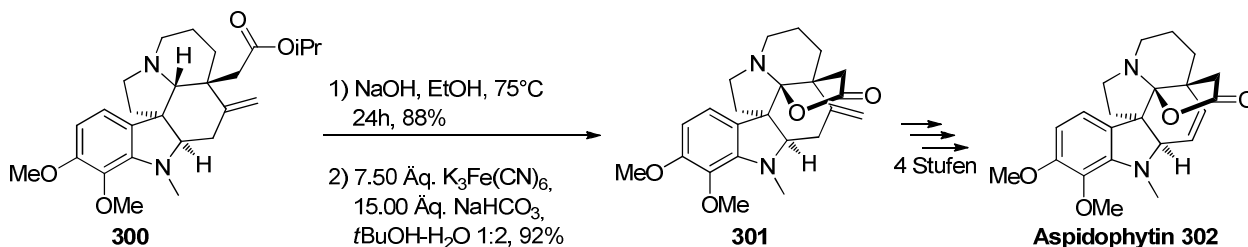
4.2.3 Weitere Umsetzungen des Aldehyds **287** und Entwicklung der Synthesestrategie B1

Unter Modifizierung der ursprünglich ausgearbeiteten Retrosynthese **A1** (s. Schema 3.1, Kapitel 3) wurde, basierend auf der bereits synthetisierten Vorstufe des β -Aminoaldehyds **287** ein alternativer retrosynthetischer Zugang **B1** zu den Cylindricinen H und I entwickelt (s. Schema 4.21). Die beiden Naturstoffe **13** und **14** sollten dabei auf das Cyanid **234** zurückgeführt werden, welches nach einer α -Cyanierung nach *E. J. Corey*^[96] aus dem Tricyclus **235** generiert werden sollte. Der Ringschluss des Pyrrolidinteils sollte über eine Ringschlussmetathese nach Reduktion und Allylierung des *N*-Oxids **289** erfolgen. Dieses wiederum sollte nach einer funktionalisierenden Abspaltung des Sulfoximinauxiliars auf den Bicyclus **299** zurückgeführt werden. Aus den bereits synthetisierten β -Aminoaldehyd **287** und Alkenylsulfoximin **110** sollte unter den Bedingungen der γ -Hydroxyalkylierung und einer basisch induzierten intramolekularen Michael-Addition das Azadecalin **299** hervorgehen.



Schema 4.18: Modifizierte Retrosynthese **B1** der Cylandricine H und I mit später Funktionalisierung des Pyrrolidin-Rings.

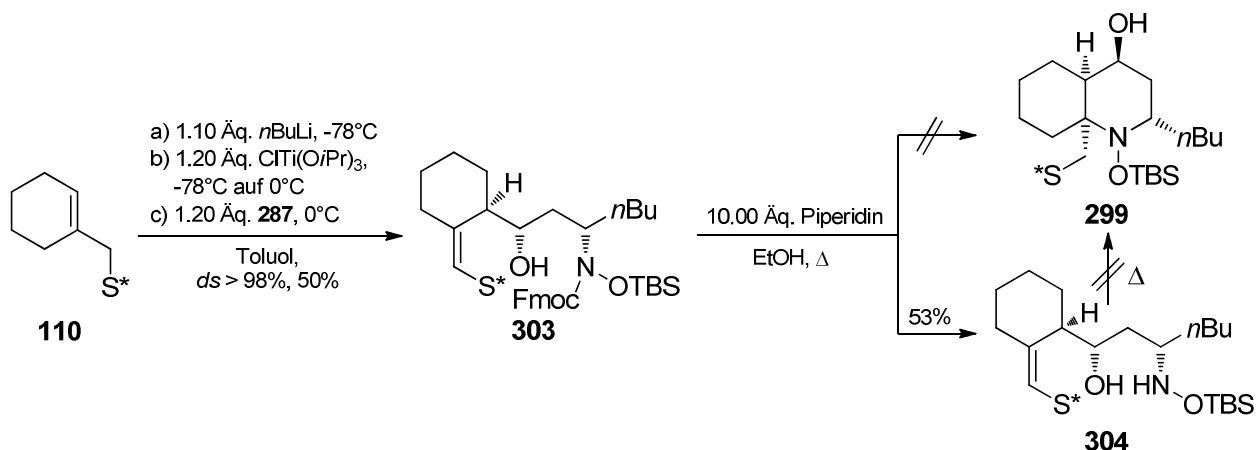
Ein Schlüsselschritt bei der geplanten Synthese stellt der Cyanierungsschritt auf einer späten Stufe dar. *E. J. Corey* beschrieb eine äußerst interessante Methode zur Bildung von Iminiumionen aus tertiären Aminen, welche Eisen(III)-vermittelt verläuft.^[96] Bei der von ihm 1999 publizierten Totalsynthese von Aspidophytin **302**, initiierte er mittels $K_3Fe(CN)_6$ eine Oxidation des tertiären Amins zum Iminiumion des verseiften Esters von **300**, welches daraufhin nukleophil vom Carboxylat intramolekular und substratkontrolliert angegriffen wurde und zum Lacton **301** cyclisierte (s. Schema 4.19).



Schema 4.19: Lactonisierung über Iminiumion des entsprechenden tertiären Amins.^[96]

Diese Methode stellt derzeit, nach gründlicher Recherche, das einzige Beispiel einer Oxidation eines tertiären Amins zum Iminiumion dar, bei der weder ein Anilin- noch ein Benzylaminderivat eingesetzt worden ist. Daher sollte sich diese Methode auch auf die Oxidation des tricyclischen Amins **235** übertragen lassen, zumal das zu cyanierende Kohlenstoffatom allylständig ist.

Gemäß der in Schema 4.18 entworfenen retrosynthetischen Strategie **B1**, konnte der Aminoaldehyd **287** Titan(IV)-vermittelt hoch diastereoselektiv ($ds > 98\%$) zum Vinylsulfoximin **303** umgesetzt werden (s. Schema 4.20).



Schema 4.20: γ -Hydroxyalkylierung des Aldehyds **287** und basisch induzierte Freisetzung des Hydroxylamins **304**.

Bei Optimierungsversuchen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel stellte sich heraus, dass die Verwendung von Toluol (50%) im Vergleich zu THF/Toluol = 1:1 (33%) eine deutlich bessere Ausbeute liefert.

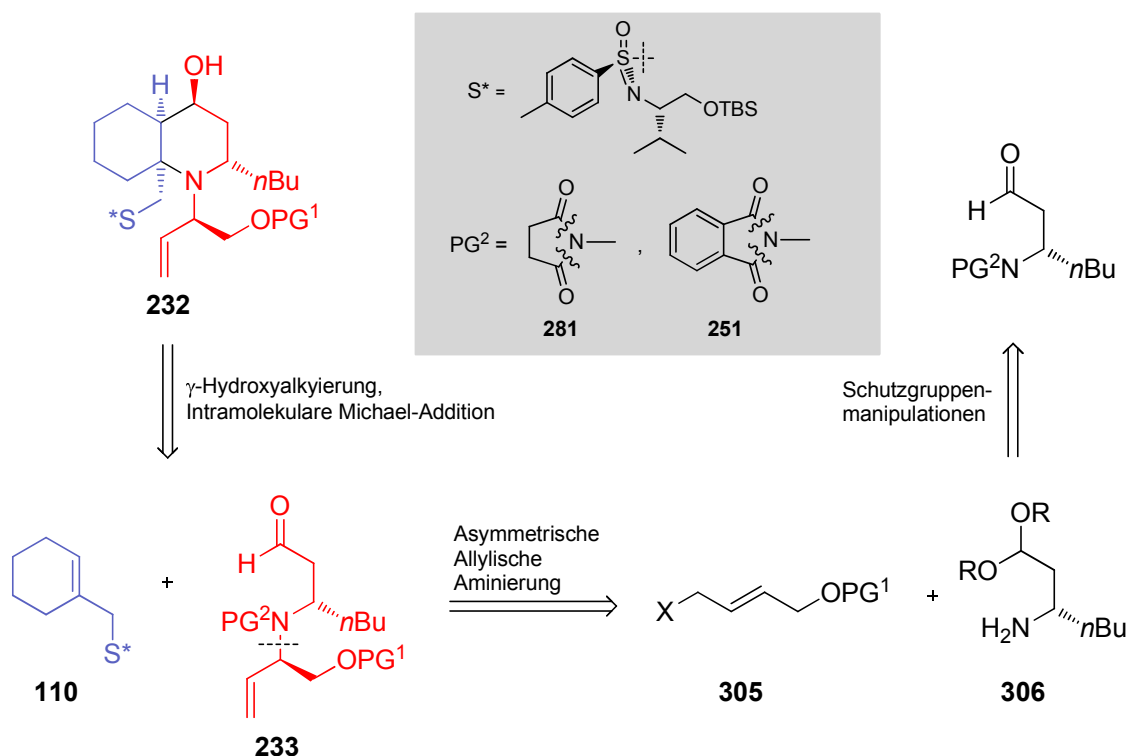
Eine basisch induzierte Freisetzung des Hydroxylamins **304** sollte anschließend die intramolekulare Michael-Addition einleiten und das Azadecalingerüst **299** generieren. Die Schutzgruppenentfernung gelang nach Zugabe von Piperidin in Ethanol und Rühren von **303** bei 78°C. Allerdings blieb die Ringschluss überraschender Weise trotz der erwarteten hohen Nukleophilie des Amins aus. Nach chromatographischer Aufreinigung konnten lediglich 53% des entschützten Vinylsulfoximins **304** isoliert werden. Weitere Versuche, die Aza-Michael-Addition ausgehend von **304** thermisch in Toluol/H₂O bzw. DMF einzuleiten, führten zu keinem Umsatz.

4.2.4 Umsetzungen der Succinimidoyl- **281** und Phthalimidoyl- *rac*-**251** substituierten Aldehyde und Entwicklung der Synthesestrategie **A2**

Die organokatalytisch synthetisierten, enantiomerenangereicherten Aminoaldehyde **281** und *rac*-**251** verlangen zum Aufbau des Azadecalins **232** nach einer alternativen Retrosynthese **A2**, welche im Schema 4.21 dargestellt ist.

In Modifikation zur Retrosynthese **B1** aus Schema 4.18 sollte der Azabicyclus **232** über eine γ -Hydroxyalkylierungsreaktion und einer intramolekularen Aza-Michael-Addition diastereoselektiv aus dem Alkenylsulfoximin **110** und dem hochsubstituierten β -Aminoaldehyd **233** hervorgehen. Letzterer sollte stereo- und regioselektiv über eine asymmetrische allylische Aminierung (AAA) aus der oxygenierten Allylverbindung **305** und dem β -Aminoacetal **306** hervorgehen. Die Synthese des Amins **306** sollte aus den bereits

synthetisierten β -Aminoaldehyden **281** (Tabelle 4.1, #18) und **251** (Tabelle 4.1, #17) eröffnet werden.

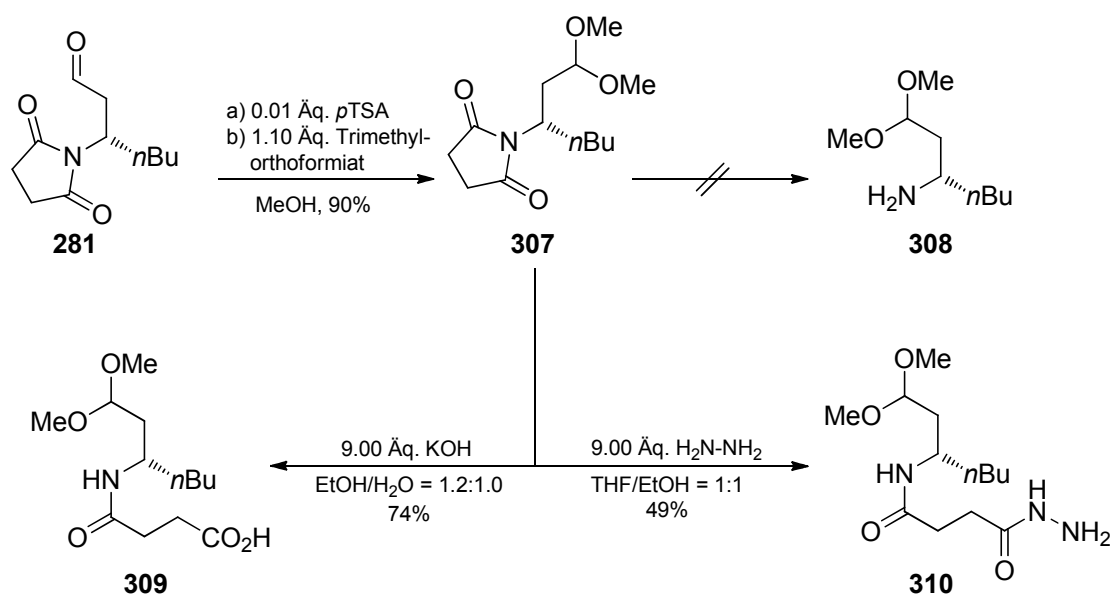


Schema 4.21: Retrosynthese **A2** des Azabicyclus **232** mittels asymmetrischer allylischer Aminierung als Schlüsselschritt.

Die Wahl einer offenkettigen Acetalschutzgruppe begründet sich in der Tatsache, da diese im basischen Milieu stabil sind und sich, im Vergleich zu cyclischen Acetalen, unter milderen Reaktionsbedingungen entfernen lassen.^[121]

Dem Retrosyntheseplan aus Schema 4.21 folgend, wurde der Succinimidoyl-substituierte Aminoaldehyd **281** sauer-katalysiert mit 1.10 Äq. Trimethylorthoformiat als Acetalisierungsreagenz in trockenem Methanol umgesetzt (s. Schema 4.22). Bereits nach 30 minütigem Erhitzen zum Rückfluss konnte der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch als vollständig konstatiert werden. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Trennung konnte das Dimethylacetal **307** in guter Ausbeute von 90% isoliert werden. Eine analytische Bestätigung der Struktur von **307** gelang mittels Kernresonanzspektroskopie, wobei einerseits die diastereotopen Signale der beiden Methoxygruppen jeweils als Singulets bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.228$ ppm und $\delta = 3.263$ ppm und andererseits im ^1H -Breitband-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum bei einer typischen chemischen Verschiebung von $\delta = 103.24$ ppm das Signal des Acetalkohlenstoffs, die Schutzgruppenetablierung nachweisen.^[122] Darüber hinaus bestätigte

eine massenspektrometrische Untersuchung nach der EI-Methode das Fragment $m/z = 226$ $[M-OMe]^+$, welches nach Verifizierung mittels einer Hochauflösungsmessung EI-HRMS der Summenformel $C_{12}H_{20}NO_3$ zugeordnet werden konnte. Bei Dimethylacetalen, wie **307**, ist es aufgrund der sensiblen Fragmentierung unter Verlust des Methoxylions sehr häufig der Fall, dass der größte signifikante Ionenpeak im Massenspektrum nicht dem Moleküllionenpeak $[M]^+$ sondern dem Fragment $[M-31]^+$ zugeordnet werden kann.^[122]



Schema 4.22: Succinimidroute: Synthesen zur Darstellung des Amins **308**.

In Anlehnung an Reaktionsbedingungen von *K. A. Jørgensen*^[105] sollte das Imid **307** unter stark basischen Bedingungen zum freien Amin **308** hydrolysiert werden. Dazu wurden das Imid **307** und 9.00 Äq. Kaliumhydroxyd in Ethanol/Wasser gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Bereits nach einer Stunde konnte die Teilhydrolyse zur Carbonsäure **309** festgestellt und diese isoliert werden. Weiteres Erhitzen von **309** mit KOH führte allerdings nicht zur Spaltung des Amids, sondern es verblieb als nicht umgesetztes Edukt **309** in Lösung. Die Charakterisierung des Carbonsäure **309** gelang mittels kernresonanz- und IR-spektroskopischer Untersuchungen, wobei ein mittelstarkes Signal bei einer Wellenzahl von $\tilde{\nu} = 3305 \text{ cm}^{-1}$ die Valenzschwingung der O-H-Bindung aus der Carbonsäurefunktionalität nachweist.

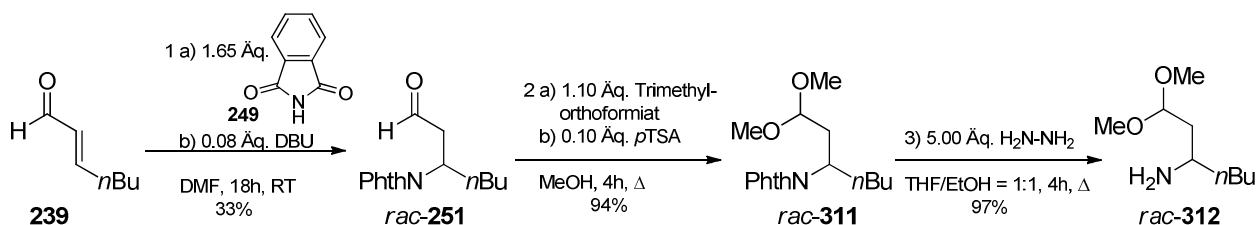
Alternativ wurde das Amin **307** nun den Bedingungen einer Hydrazinolyse unterworfen, wobei nach Abspaltung des Succinimidhydrazids, das gewünschte Amin **308** erhalten werden sollte. Hierzu wurde das Amin **307** in Gegenwart von 9.00 Äq. Hydrazinmonohydrat in THF/EtOH 17 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach einer wässrig sauren Aufarbeitung und chromatographischen Aufreinigung konnte das Intermediat **310** in einer Ausbeute von 49% als weißer Feststoff isoliert werden. Trotz längerem Erhitzen in Ethanol, konnte keine

intramolekulare nukleophile Substitution eingeleitet werden, welche die gewünschte Amidspaltung zu **308** zur Folge hätte. Das α -Ketylhydrazin **310** konnte sowohl kernresonanzspektroskopisch als auch mittels ESI-Massenspektroskopie nachgewiesen werden, wobei zudem eine EI-Hochauflösung des Molekülfragments von $m/z = 274.1745$ [$C_{12}H_{24}N_3O_4$]⁺ die Struktur von **310** bestätigen konnte.

Aus diesen experimentellen Befunden geht hervor, dass die Amidbindung in **309** und **310** erstaunlicherweise äußerst hydrolysestabil ist und sich dadurch der Succimidoylsubstituent in **307** nicht zur Maskierung des Amins eignet.

Eine Alternative in der Schutzgruppenwahl des Amins stellen hierbei Phthaloylimide der Gestalt *rac*-**251** dar. Diese sollten sich unter hydrazinolytischen Bedingungen leicht in die entsprechenden freien Amine überführen lassen.^[121] Zur Überprüfung des Retrosynthesekonzepts **A2** nach Schema 4.21 zur Darstellung des Amins *rac*-**312**, wurden die Synthesen zunächst ausgehend vom racemischen Aminoaldehyd *rac*-**251** geplant.

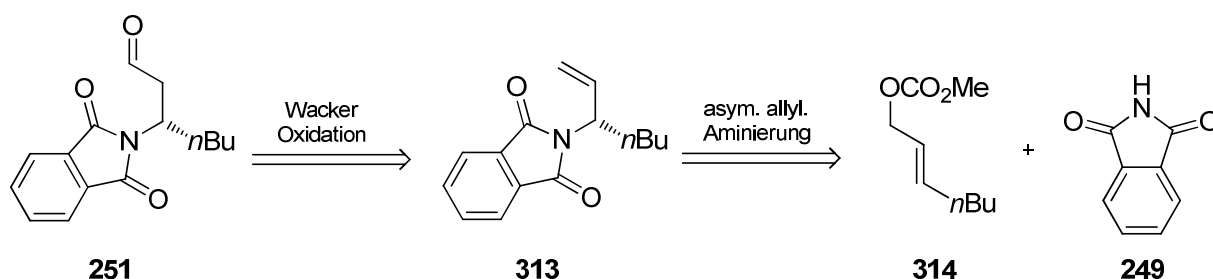
Dazu wurde, in Analogie zur Succinimidroute (Schema 4.22), die Darstellung des offenkettigen Dimethylacetals *rac*-**311** sauer-katalysiert mit Trimethylorthoformiat in Methanol durchgeführt (s. Schema 4.23). Nach vierstündiger Reaktionszeit und chromatographischer Aufarbeitung konnte dabei das gewünschte Acetal *rac*-**311** in sehr guter Ausbeute isoliert werden.



Schema 4.23: Unstereoselektive Synthese des Aminoacetals *rac*-**312**.

Die daraufhin durchgeführte Entschützung unter hydrazinolytischen Bedingungen war ebenfalls nach vier Stunden vollständig. Nach Abtrennung des dabei ausgefallenen Phthaloylhydrazids und einer flashchromatographischer Trennung auf basischem Kieselgel konnte das Aminoacetal *rac*-**312** in ebenfalls sehr guter Ausbeute isoliert werden.

Nach der erfolgreichen Etablierung dieser Umschützungssequenz, sollte nun zum einen mit dem dargestellten Amin *rac*-**312** erste experimentelle Untersuchungen hinsichtlich der asymmetrischen allylischen Aminierung gemäß der Retrosynthese **A2** aus Schema 4.21 erfolgen, aber auch zum anderen ein enantioselektiver Zugang zum β -Aminoaldehyd **251** geschaffen werden. Auch dieser sollte über eine asymmetrische allylische Aminierung als Schlüsselschritt gemäß Schema 4.24 erfolgen.



Schema 4.24: Syntheseidee gemäß **A2** und **B2** zur enantioselektiven Darstellung des β -Aminoaldehyds **251**.

Der Aldehyd **251** sollte über eine, während dieser Arbeit von *B. Feringa* entwickelte, regioselektive Wacker-Oxidation aus dem substituierten Allylimid **313** hervorgehen.^[123] Das terminale Olefin **313** wiederum sollte über eine asymmetrische allylische Aminierung nach Bedingungen von *G. Helmchen* zugänglich gemacht werden.^[124]

Aufgrund der sich nun während dieser Arbeit herauskristallisierenden besonderen Bedeutung der asymmetrischen allylischen Aminierung (AAA) in Hinblick auf die Synthese des hochsubstituierten β -Aminoaldehyd-Fragments in der Naturstoffsynthese und ihrer hohen Komplexität, wird im nun folgenden Kapitel auf diese vielseitige Reaktion näher eingegangen.

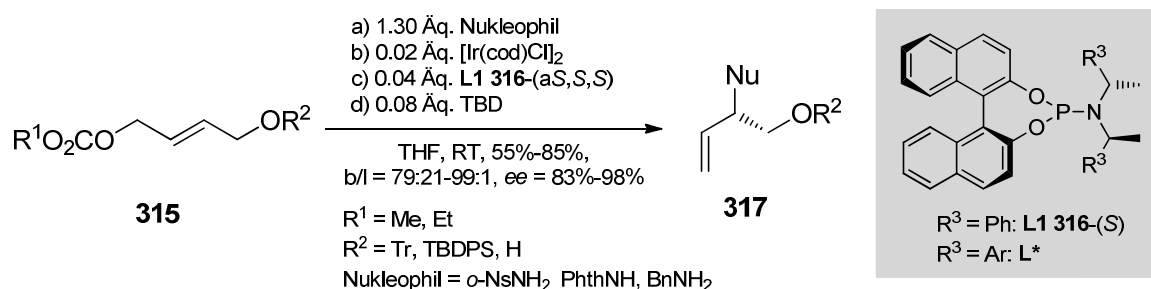
5 Iridium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierung zum Aufbau des β -Aminoaldehyds gemäß Strategie A2

5.1 Theoretischer Einschub zur Iridium-katalysierten asymmetrischen allylischen Aminierung (AAA)

Die enantioselektive Übergangsmetall-katalysierte allylische Aminierung stellt eine wertvolle und praktische Methode zum Aufbau von chiralen Allylaminen ausgehend von verschiedenen Stickstoff-Nukleophilen und allylischen Elektrophilen dar.^[125-126] Die Regioselektivität der allylischen Aminierung lässt sich durch die Wahl des Übergangsmetalls variieren. Überdies werden verstärkende Einflüsse der Lösungsmittel und der Liganden auf die Selektivität beobachtet, welche sich auf die Stabilisierung der π -Allyl-Metall-Intermediate oder den Übergangszuständen der Reaktion zurückführen lassen.^[127-128] Diese Effekte sind bei der Iridium-katalysierten allylischen Aminierung besonders ausgeprägt,^[129] wobei bevorzugt verzweigte Aminierungsprodukte erhalten werden.

Derzeit stellen Phosphoramidite der Gestalt **L1** die am häufigsten verwendete Ligandenklasse in der Ir-katalysierten AAA dar (s. Schema 5.1). Die Absolutkonfiguration des neu geschaffenen stereogenen Zentrums wird dabei maßgeblich von der axialen Chiralität des Phosphoramidit-Liganden festgelegt. Weitere Untersuchungen an den Liganden **L*** haben ergeben, dass die Zentrochiralität der Binaphthalenderivate, bei gleichsinniger Konfiguration, die chirale Induktion verstärkt.^[130-132] Hohe Selektivitäten dieses sauerstoffempfindlichen Katalysatorsystems werden vorzugsweise nur in unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise THF, erzielt. Die in der Literatur beschriebene große Anzahl an Stickstoffnukleophilen in der Iridium-katalysierten AAA verdeutlicht die breite Anwendbarkeit dieser Methode zum Aufbau allylisch-verzweigter Produkte. So konnten beispielsweise in der Arbeitsgruppe von G. Helmchen Sulfonylamin- und Benzylaminderivate sowie Imide als Stickstoffnukleophile hoch regio- und stereoselektiv umgesetzt werden (s. Schema 5.1).^[133] Als Allylsubstrate fungierten im Rahmen dieser Untersuchungen

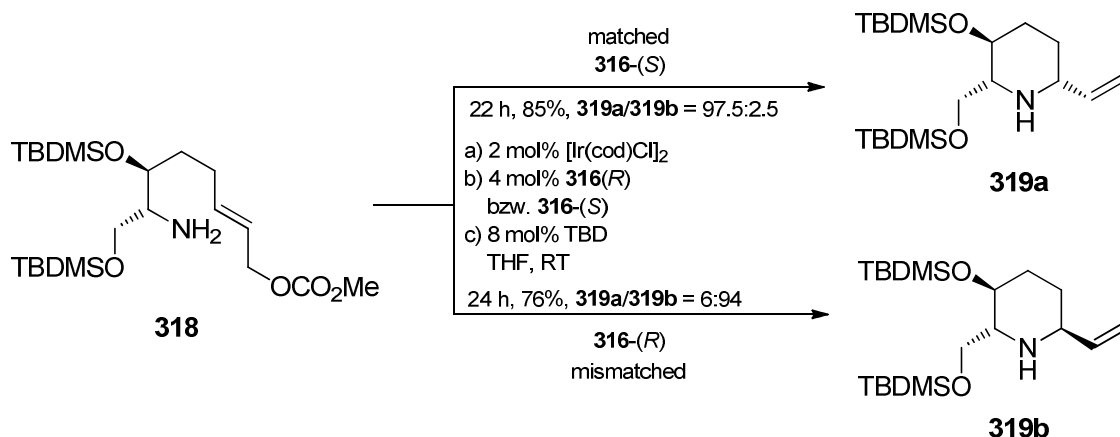
interessanterweise auch oxygenierte Allylcarbonate **315**, welche den Aufbau von funktionalisierten Allylaminderivaten **317** in variierenden Ausbeuten, jedoch hoch regio- und enantioselektiv, ermöglichen.



Schema 5.1: Iridium-katalysierte AAA unter Verwendung oxygenierter Allylcarbonate von G. Helmchen.^[133]

Als Schutzgruppen der Hydroxyfunktionalität kamen hier neben der sterisch anspruchsvollen Tritylschutzgruppe auch die Siloxane *tert*-Butyldiphenylsiloxan und *tert*-Butyldimethylsiloxan zum Einsatz. Es gelang darüber hinaus aber auch die Umsetzung mit ungeschützten Hydroxyallylcarbonaten unter geringer Reduzierung der Enantioselektivität.^[133]

Kurze Zeit später wurde von der gleichen Gruppe die erste AAA von primären α -verzweigten Aminen beschrieben, welche *intramolekular* den stereoselektiven Aufbau der hochsubstituierten Piperidinderivate **319a** und **319b** ermöglichte.^[134] Wie Schema 5.2 zeigt, konnte in einer guten Ausbeute von 85% und hoher Diastereoselektivität im matched Fall das *E*-konfigurierte Amin **318** bei Raumtemperatur unter Verwendung von 4 mol% des Iridium-Katalysators und des allseits (*S*)-konfigurierten Liganden **316**-(*S*) umgesetzt werden. Im mismatched Fall wurden lediglich marginale Verringerungen in der Ausbeute und der Selektivität beobachtet, so dass der Substrateinfluss deutlich von der chiralen Induktion des katalytisch aktiven Iridium-Komplexes überkompensiert wird.



Schema 5.2: Iridium-katalysierte Cyclisierung des Amins **318** von G. Helmchen.^[134]

Intermolekulare Iridium-katalysierte AAA von primären α -verzweigten Aminen waren bis zur Fertigstellung der Untersuchungen zu diesem Teil der Arbeit noch nicht bekannt (Stand *SciFinder*, 01/2010). Da diese Voraussetzungen aber der in Schema 4.21 (Kapitel 4.2.3, S.77) vorgestellten Retrosynthese **A2** gegeben sind, wurden in Rahmen dieser Arbeit erste Untersuchungen an einem strukturverwandten System evaluiert (s. Kapitel 5.3).

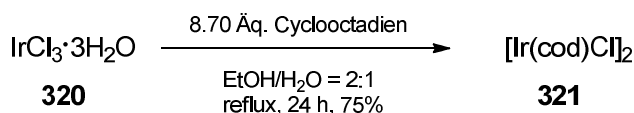
Die zur Darstellung des Iridium-Katalysatorsystems notwendigen Synthesen der Metallkomplexe, Liganden und Allylcarbonatsubstrate werden en bloc im folgenden Kapitel vorgestellt.

5.2 Synthese der Ausgangsverbindungen und Katalysatoren der AAA

5.2.1 Synthese der Iridium-Komplexe

5.2.1.1 Synthese des Di- μ -chlorobis[(1,2,5,6- η)-1,5-cyclooctadien]-diiridium-Komplexes $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ **321**

In Anlehnung an die Literatur von Z. Zhang^[135] wurde Iridium(III)chlorid-Trihydrat **320** mit einem Überschuss Cyclooctadien versetzt und in einem Ethanol/Wasser = 2:1 Gemisch gelöst und erhitzt (s. Schema 5.3).



Schema 5.3: Synthese des $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Komplexes.

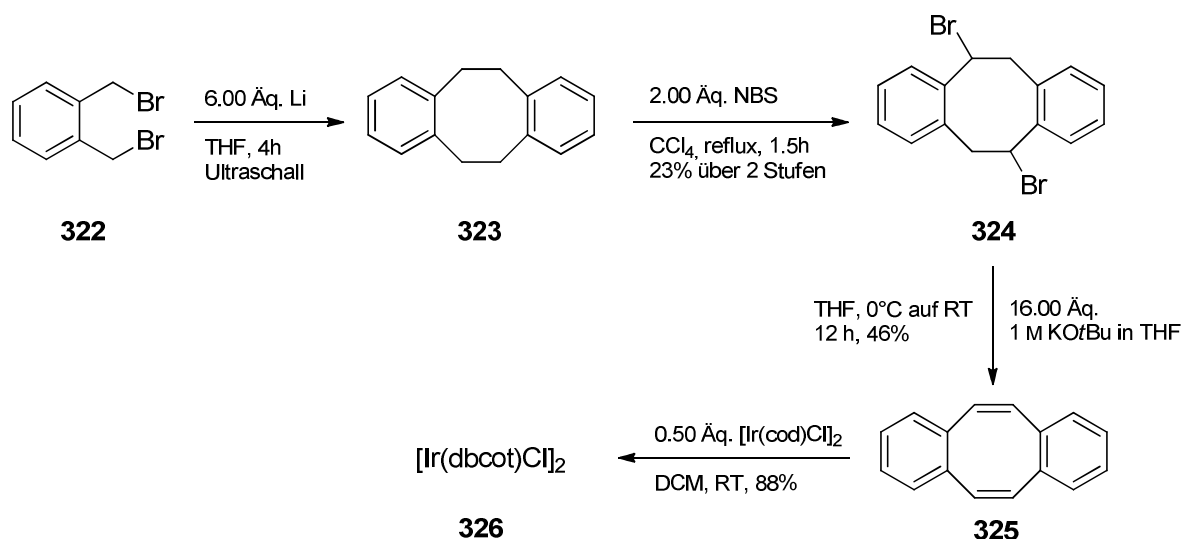
Die nach Abkühlung ausgefallenen Kristalle wurden im Exikkator über P_2O_5 gut getrocknet, damit keine Spuren von Wasser die extrem wassersensitive Katalysatorgenerierung unterbindet. So sollte das in der AAA verwendete Lösungsmittel THF ebenfalls nahezu

wasserfrei vorliegen und einen geringeren Wassergehalt als 35 $\mu\text{g H}_2\text{O/mL THF}$ aufweisen.^[136]

5.2.1.2 Synthese weiterer Iridium-Komplexe

Die Arbeitsgruppe von *G. Helmchen* hat ein zu $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ **321** modifiziertes Katalysatorsystem auf der Basis von Dibenzo[*a,e*]cyclooctatetraen (dbcot) **325** entwickelt, welcher erstmals AAA-Reaktionen ohne Schutzgas ermöglicht und zusätzlich die Regioselektivitäten deutlich verbessert.^[137] Derzeit wird vermutet, dass dieser chemische Sachverhalt an der stärkeren Bindung des dbcot-Liganden an Iridium liegt, da **325** ein besserer Elektronenakzeptor ist als cod.^[138] Darüber hinaus sind hier keine intramolekularen C-H-Aktivierungen am dbcot-Rest der Iridiumkomplexe möglich.

Die literaturbekannte vierstufige Synthese des $[\text{Ir}(\text{dbcot})\text{Cl}]_2$ -Komplexes **326** erfolgt in Anlehnung an *F. Wudl* ausgehend von α,α' -Dibrom-*o*-xylol **322**, welches über eine Lithium-vermittelte Kupplung das Cyclooctadien-Derivat **323** liefert (s. Schema 5.4).^[139] In Abweichung zur Vorschrift wurden hier zur Verminderung des Gefahrenpotentials kein Lithiumsand, sondern klein geschnittene Lithiumstückchen verwendet, da auch Lithiumgranulat als ausreichend reaktiv für die reduktive Kupplung beschrieben wurde.^[137] Nach wässriger Aufarbeitung und einer kontinuierlichen Extraktion mit Petrolether konnte das gewünschte Produkt **323** allerdings leicht verunreinigt und in geringerer Ausbeute dargestellt werden. Über eine Addition-Eliminierungssequenz sollte nun das Tetrahydro-dbcot-Derivat **323** in den allseits ungesättigten Tricyclus **325** überführt werden. Der Literaturvorschrift von *F. Wudl* folgend, wurde mittels NBS der mittlere Ring des Cyclooctadiens **323** dibromiert und anschließend chromatographisch isoliert.^[139] Diese Reaktion verlief, gemäß DC, unter vollständigem Umsatz, so dass die geringe Ausbeute von lediglich 23% über zwei Stufen auf den im Auftaktschritt problematischen Aufarbeitungsschritt zurückzuführen ist.

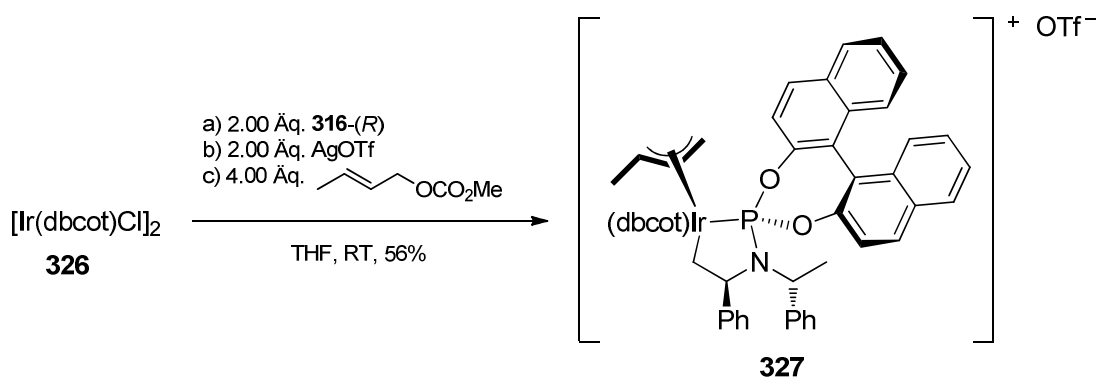


Schema 5.4: Syntheseweg zur Darstellung des [Ir(dbcot)Cl]₂-Komplexes **326**.

Die Eliminierung des Dibromids **324** zu dbcot **325** erfolgte mit einer 1 M Lösung von KOtBu in THF, welche nach 12 h vollständig umgesetzt war. Es konnten dabei in moderater Ausbeute von 46% der gewünschte Ligand **325** nach chromatographischer Aufreinigung als weißes Pulver isoliert werden.

Die nun durchgeführte Ligandenaustauschreaktion nach *R. H. Crabtree* erfolgte in DCM bei RT unter Feuchtheitsausschluss.^[140] Bereits nach 15 min sind gelbe Kristalle aus dem Reaktionsgemisch ausgefallen, welche gewaschen, isoliert und charakterisiert wurden. Im Gegensatz zur in der Literatur beschriebenen Ausbeute von 65% konnte diese hier deutlich gesteigert werden (88%). Die Molmasse wurde über ein ESI-MS-Spektrogramm nachgewiesen, welches bei $m/z = 864$ den Molpeak $[M+H]^+$ aufweist.

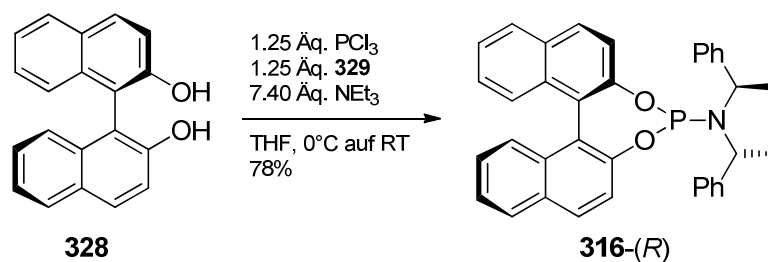
Der nun vorliegende Iridium-Komplex konnte darüber hinaus zur Synthese kationischer Iridiumkatalysatoren eingesetzt werden. Der feuchtigkeitsunsensitive Iridium-Komplex **327**, welcher hohe Regio- und Stereoselektivitäten induziert, wurde in Anlehnung an *M. Gärtner* synthetisiert.^[141] Dazu wurden 1.00 Äq. des Iridium-Komplexes **326** mit 2.00 Äq. des Phosphoramidits **316**-(*R*) 20 min in THF gerührt und mit 2.00 Äq. Silber(I)-triflat und 4.00 Äq. *E*-Crotylmethylcarbonat versetzt (s. Schema 5.5). Nach 4 h wurde das ausgefallene Silberchlorid abfiltriert und der Komplex **327** chromatographisch aufgereinigt. Dabei wurde in 56%-iger Ausbeute der (π -Allyl)-Iridium-Komplex **327** erhalten.



Schema 5.5: Synthese des (π -Allyl)Ir-Komplexes **327**.

5.2.2 Synthese der Phosphoramiditliganden **316-(R)** und **316-(S)**

Die Ligandensynthesen der Phosphoramidite **316-(R)** und **316-(S)** folgten in Anlehnung an die Synthesevorschrift von A. Alexakis (s. Schema 5.6).^[142] Die für die Synthese erforderlichen enantiomerenreine Binole **328** bzw. *ent*-**328** wurden über Binol-Racematspaltungen nach K. K. Mak^[143] oder D.G. Gilheany^[144] hergestellt.



Schema 5.6: Synthese des (*R,R,aR*)-konfigurierten Phosphoramidits **316-(R)**.

Nach Umsetzung des (*R,R*)-Phenethylamins **329** mit Phosphortrichlorid zum Phosphoramid-Intermediat, konnte dieses anschließend mit (*R*)-Binol zum gewünschten Phosphoramidit-Liganden **316-(R)** umgesetzt werden. Nach einer zügigen chromatographischen Aufreinigung konnte der Ligand in sehr guter Ausbeute als weißer Schaum isoliert werden. Die Lagerung erfolgte unter Feuchtigkeitsausschluss bei -24°C .

Analog dazu konnte ebenfalls das (*S,S,aS*) konfigurierte Enantiomer **316-(S)** in einer Ausbeute von 50% synthetisiert werden.

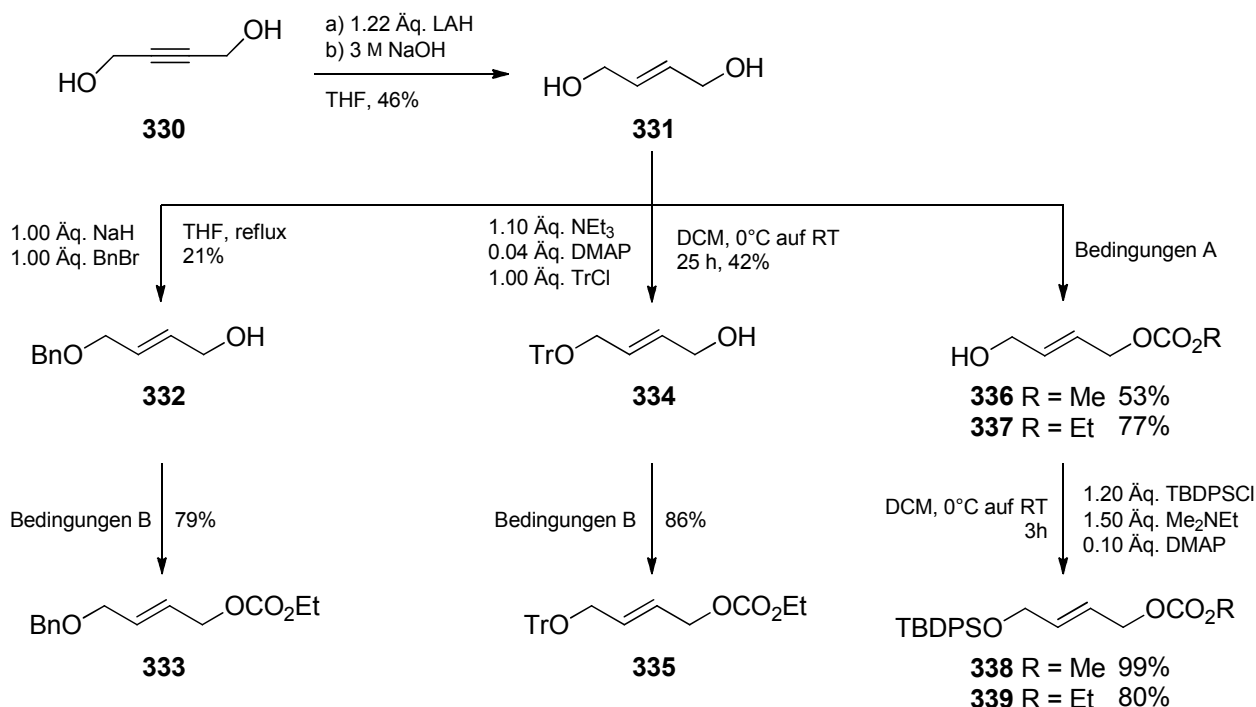
5.2.3 Synthese der *E*-Allylsubstrate

Die Synthese der *E*-konfigurierten Allylsubstrate lassen sich alle auf *E*-Butendiol **331** als gemeinsamen Vorläufer zurückführen (s. Schema 5.7). Dieses wiederum ist über eine *E*-selektive Reduktion von Butindiol **330** mit LAH als Reduktionsmittel zugänglich. In

Anlehnung an die Synthesevorschrift von *M. Crimmins*^[145] konnte in einer Ausbeute von 46% die Synthese des Vorläufers **331** nachvollzogen werden, wobei hier in Abweichung zur Vorschrift die Neutralisation mit etherischer HCl erfolgte.

Aufgrund der nicht differenzierbaren Hydroxygruppen im Butendiol **331**, sind die folgenden Schutzgruppenetablierungen mit deutlichen Ausbeuteeinbußen verbunden. Die besten Ergebnisse konnten jeweils unter Verwendung von 1.00 Äquivalenten des Schutzgruppenreagenzes erzielt werden, wobei neben Edukt zusätzlich noch der zweifach substituierte Alkohol isoliert wurde.

Die Darstellung des monosubstituierten Benzylethers **332** wurde durch die Deprotonierung mit einem Äquivalent Natriumhydrid in THF eingeleitet. Nach unvollständiger Umsetzung mit einem Äquivalent Benzylbromid konnten nach chromatographischer Aufreinigung 21% des monosubstituierten Produkts **332** und 21% des disubstituierten Benzylethers isoliert werden. Die weitere Umsetzung zum Ethylcarbonat **333** erfolgte im Basischen mit Chloroethylformiat innerhalb von 5 h bei Raumtemperatur unter der Anwendung der Reaktionsbedingungen von *G. Helmchen*.^[133] Das Carbonat **333** lässt sich ohne Zersetzungserscheinungen auf Kieselgel chromatographisch isolieren, wobei das gewünschte Allylsubstrat **333** in 79%-iger Ausbeute isoliert werden konnte.

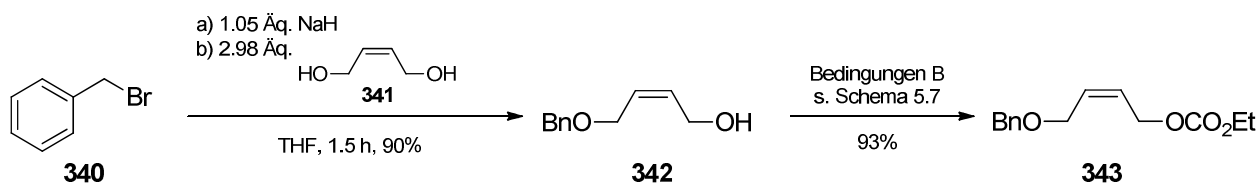


Schema 5.7: Synthese *E*-konfigurierter Oxyallylcarbonate. Bedingungen A: 1.50 Äq. Pyridin, 1.10 Äq. Chloromethylformiat bzw. Chloroethylformiat, DCM, 0°C. Bedingungen B: 1.50 Äq. Pyridin, 1.50 Äq. Chloroethylformiat, DCM, 0°C.

Die Darstellung des Trityl-substituierten Allylcarbonats **335** ist in der mittleren Reaktionssequenz in Schema 5.7 gezeigt. In Abweichung zur Literaturvorschrift von *M. J. Pérez-Pérez*^[146], welche die Umsetzung an 2Z-Buten-1,4-diol beschreibt, wurden mit einem Äquivalent Tritylchlorid ein Gemisch der mono- und disubstituierten Produkte erhalten. Nach chromatographischer Separierung konnten 42% des gewünschten Alkohols **334**, neben 7% des disubstituierten Produktes, isoliert werden. Die vergleichsweise zur Benzylierung höhere Selektivität lässt sich sehr wahrscheinlich auf den größeren sterischen Anspruch der Tritylgruppe zurückführen, welche eine zweite Substitution deutlich erschwert. Analog zur bereits beschriebenen Etablierung der Carbonatgruppe an Substrat **333**, konnte unter identischen Bedingungen in einer Ausbeute von 86% das gewünschte Allylsubstrat **335** isoliert werden.

Zur Darstellung der ungeschützten Allylcarbonate **336** und **337** wurden in Anlehnung an *C. Gnamm* Butendiol **331** mit 1.10 Äq. Chloromethylformiat bzw. Chloroethylformiat umgesetzt.^[133] Dabei konnte zum einen im Falle der Methylcarbonatsynthese **336** die Literaturausbeute mit 53% leicht gesteigert werden (Lit: 46%) und zum anderen im Falle des Ethylcarbonats **337** eine unerwartet gute Ausbeute von 77% erzielt werden. Anschließende Silylierungsreaktionen zu den entsprechenden Siloxanverbindungen **338** und **339** konnten DMAP-katalysiert mit TBDPSCl in sehr guten Ausbeuten vollzogen werden.

Aufgrund der moderaten Gesamtausbeute des Benzylethers **333**, wurde untersucht, inwiefern eine photochemische Isomerisierungsreaktion die Konfigurationsänderung der Doppelbindung ermöglicht. Der Syntheseweg ausgehend vom Z-konfigurierten Butendiol **341** hätte dabei den Vorteil, auf diesen günstigen, kommerziell erhältlichen Vorläufer zurückgreifen zu können, welcher im Überschuss eingesetzt, bessere Ausbeuten in der Monobenzylierungsreaktion liefern sollte (s. Schema 5.8). In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *F. Glorius*^[147] konnte der Z-konfigurierte Allylalkohol in sehr guter Ausbeute von 90% isoliert werden. Dabei vermied der Einsatz von nahezu 3.00 Äquivalenten des Diols fast vollständig eine Mehrfachsubstitution. Die anschließende Umsetzung zum Carbonat **343** erfolgte unter den bereits beschriebenen Bedingungen von *G. Helmchen* in ebenfalls sehr guter Ausbeute.^[133]



Schema 5.8: Synthese des Z-konfigurierten Oxyallylcarbonats **343**.

Um zu überprüfen, bei welchem Wellenlängenbereich das Z-Isomer **343** absorbiert, wurde ein UV-Spektrum aufgenommen (s. Abb. 5.1), um darauf die Wahl des Reaktormaterials für die Photoisomerisation abzustimmen. Das UV-Spektrum zeigt zwei Absorptionsbanden bei den Wellenlängen $\lambda = 230$ nm und $\lambda = 260$ nm, welche beide < 300 nm sind. Aufgrund dieser elektronischen Eigenschaften musste auf Quarzglas (Transmission bei $\lambda = 170$ – 4200 nm) als Reaktormaterial zurückgegriffen werden.

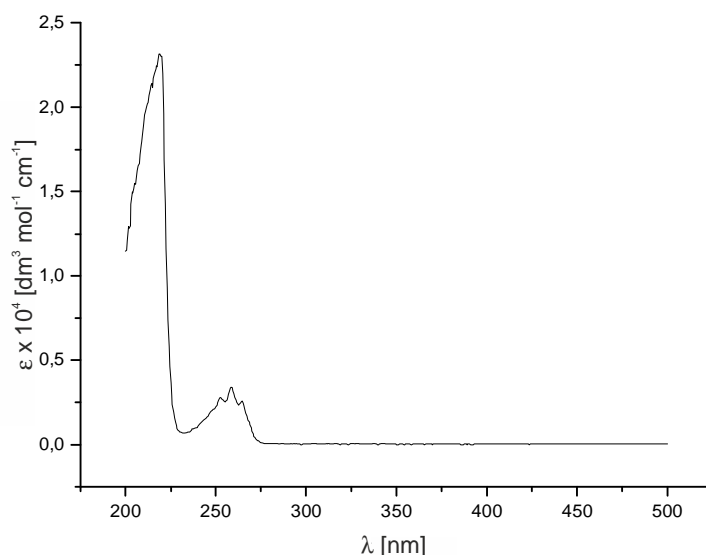
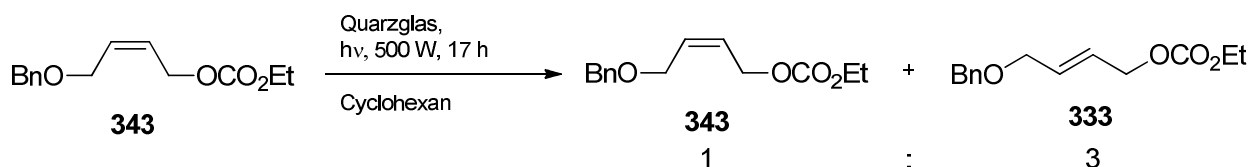


Abbildung 5.1: UV-Spektrum des Z-Isomers **343** ($c = 46$ mg/100 mL Cyclohexan).

Eine 0.025 M Lösung des Z-Isomers **343** in wasserfreiem Cyclohexan wurde 17 h mit einer Leistung von 500 Watt bestrahlt (s. Schema 5.9). Der langsame Reaktionsfortschritt wurde kernresonanzspektroskopisch verfolgt, wobei nach 17 h die Einstellung eines Gleichgewichts festgestellt werden konnte. Dieses konnte nach Integration der Signale der jeweiligen α -Protonen H9 bei $\delta = 4.683$ ppm für das *trans*-konfigurierte Allylcarbonat **333** bzw. $\delta = 4.629$ ppm für das *cis*-konfigurierte Allylcarbonat **343** zu $E/Z = 3:1$ bestimmt werden. Eine Trennung beider Isomere war aufgrund sehr ähnlichen Retentionsverhaltes nicht möglich ($R_F(\mathbf{343}) = 0.20$ (PE/EE/1% NH_3); $R_F(\mathbf{333}) = 0.16$ (PE/EE/1% NH_3)).



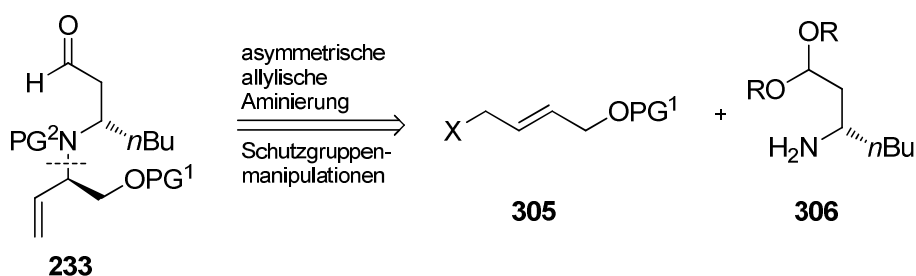
Schema 5.9: Photoisomerisierung der Doppelbindung von Allylcarbonat **343**.

Die Zugabe von Iod als Photoinitiator führte zu keinem weiteren Reaktionsfortschritt, sondern leitete eine Zersetzungskaskade der Allylcarbonate **343** und **333** ein, welche nicht weiter aufgeklärt wurde.

5.3 Intermolekulare Ir-katalysierte AAA mit α -verzweigten Aminen nach Strategie A2

5.3.1 Erste Studien zur AAA mit α -verzweigten Aminen

Der Retrosynthese **A2** der Cylindricine folgend, wird nach einer AAA zum Aufbau des hochsubstituierten Aldehyds **233** verlangt (s. Schema 5.10). Als Nukleophil ergibt sich aus der Analyse das Amin **306**, welches aufgrund seiner Struktur eine geringere Reaktivität erwarten lässt als das bei bislang in der AAA beschriebenen Aza-Nukleophilen der Fall war.

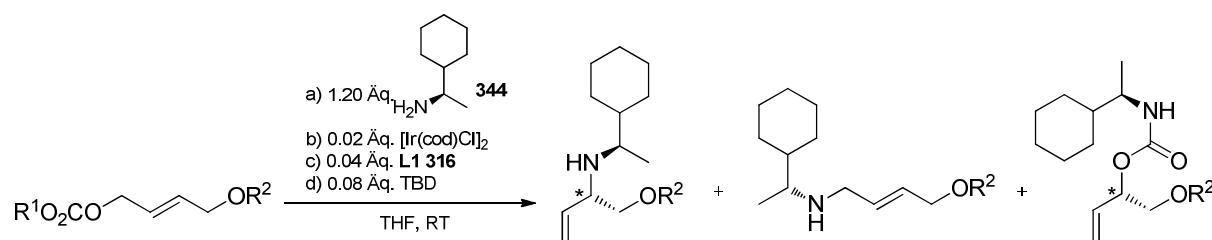


Schema 5.10: Retrosyntheseschritt **A2** der AAA aus der Cylindricinsynthese.

Aufgrund dessen wurde an einem Testsystem untersucht, inwiefern die Nukleophilie eines vergleichbaren Aza-Nukleophils zur AAA geeignet ist. Als Nukleophil wurde auf das kommerziell erhältliche enantiomerenreine (*R*)-1-Cyclohexyl-ethylamin **344** zurückgegriffen. Unter Variation der Hydroxyschutzgruppen der oxygenierten Allylcarbonate sollte die Regioselektivität und der Substrateinfluss des chiralen Nukleophils auf das Katalysesystem untersucht werden (s. Tabelle 5.1). Sämtliche Substitutionsreaktionen wurden unter Anwendung der Reaktionsbedingungen von *G. Helmchen* durchgeführt,^[133] wobei das Lösungsmittel THF stets über LAH getrocknet und anschließend entgast wurde.^[148] Aus den dabei erzielten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass der sterische Anspruch der Schutzgruppe offensichtlich empfindlich die Chemoselektivität beeinflusst. Erstaunlicherweise wurde mit

dem Trityl-substituierten Allylsubstrat **335** die schlechtesten Selektivitäten in der AAA gefunden (#1). Dieses Resultat steht im Kontrast zu den Arbeiten von *G. Helmchen*, der mit diesem Allylsubstrat **335** sehr gute Ausbeuten sowie hohe Regio- und Stereoselektivitäten beobachten konnte.^[133] Unter Verwendung des (*R,R,aR*)-konfigurierten Liganden **316-(R)** konnten sowohl 18% des gewünschten verzweigten Produktes **345** als auch 9% des linear-substituierten Produktes **346** erhalten werden. Damit beträgt das Verhältnis der Regioisomere lediglich **345/346** = 2:1. Die Charakterisierung des substituierten Allylamins **345** erfolgte mittels Kernresonanzspektroskopie, wobei im ¹³C-NMR-Spektrum das Signal des neu aufgebauten Kohlenstoffatoms C* bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 59.43$ ppm stark auf eine Stickstoffsubstitution hindeutet. Bei einer Sauerstoffsubstitution an der Position C* wäre dagegen eine chemische Verschiebung von etwa $\delta = 75$ ppm zu erwarten.^[122] Darüber hinaus konnte die gesuchte Masse mittels der ESI-MS-Methode bei $m/z = 440.4$ $[M+H]^+$ und HREI nachgewiesen werden. Unerwartet war die Bildung einer Carbamatverbindung **347**, welche als Hauptverbindung in einer Ausbeute von 61% ebenfalls diastereomerenrein isoliert wurde. Die Carbamatgruppe, welche im IR-Spektrum bei $\tilde{\nu} = 1712\text{ cm}^{-1}$ eine C=O-Valenzschwingung zeigt, konnte zusätzlich durch die chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffs von $\delta = 155.81$ ppm im ¹³C-Kernresonanzspektrum nachgewiesen werden. Darüber hinaus erfährt der nun oxygenierte Kohlenstoff C* eine Tieffeldverschiebung zu $\delta = 74.01$ ppm. Die Summenformel konnte schließlich massenspektroskopisch mittels der ESI-Methode aufgeklärt und verifiziert werden, wobei mit $m/z = 506.3$ $[M(\mathbf{347})+Na]^+$ die Masse des Molekül-Natrium-Clusters detektiert wurde.

Tabelle 5.1: Asymmetrische Allylische Aminierung von oxygenierten Allylcarbonaten mit Modellsubstrat Cyclohexylethylamin **344**.

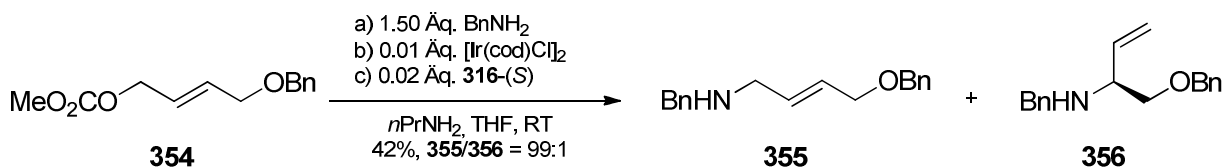


#	R ¹	R ²	Allyl-carbonat	L1	Produkt verzweigt	Produkt linear	Carbamat
1 ^a	Et	Tr	335	(a <i>R,R,R</i>)	345 18% ^a	346 9%	347 61% ^a
2	Et	Tr	335	(a <i>S,S,S</i>)	<i>epi</i> - 345 23%	346 15%	<i>epi</i> - 347 61%
3	Et	Bn	333	(a <i>S,S,S</i>)	348 62%-72%	349 4%-8%	350 6%-22%
4	Me	TBDPS	338	(a <i>S,S,S</i>)	351 64%	n.b.	352 21% ^b
5	Me	H	336	(a <i>S,S,S</i>)	353 87%	n.b.	0

^aEntsprechendes C*-Epimer wird gebildet. ^bAls Gemisch mit **351** erhalten.

Um eine Substratkontrolle der AAA in diesem Testsystem auszuschließen, wurde diese Reaktion mit dem (*S,S,aS*)-konfigurierten Phosphoramidit-Liganden **316-(S)** ebenfalls durchgeführt (#2). Hierbei konnte eine geringfügig verbesserte Ausbeute des verzweigten und linearen Produktes *epi*-**345** und **346** festgestellt werden, wohingegen die Ausbeute des entsprechenden epimeren Carbamats *epi*-**347** im Vergleich zu #1 unverändert 61% betrug. Aufgrund des, wenn auch geringen, matched Falles, wurden die weiteren Reaktionen zur AAA mit dem (*S,S,aS*)-konfigurierten Liganden durchgeführt. Schwankende, wenn auch deutlich bessere, Selektivitäten wurden unter Verwendung des Benzylethers **333** als Allylsubstrat erzielt (#3). Die Ausbeuten des gewünschten verzweigten Produktes **348** variierten zwischen 62% und 72%, wobei das lineare Produkt **349** zu geringen Anteilen (4%-8%) entstand. Die Bildung des Carbamats **350**, welches ebenfalls in einer schwankenden Ausbeute von 6%-22% isoliert werden konnte, wurde stets als Nebenreaktion beobachtet und als nicht chromatographisch trennbares Gemisch zusammen mit geringen Mengen **348** erhalten. Das Verhältnis der Regioisomere beträgt hierbei im Mittel **348/349** = 11:1. Dieses Resultat ist insofern interessant, da in der Literatur mit dem Methylcarbonat **354** eine AAA mit Benzylamin als Nukleophil mit exakt entgegengesetzter Regioselektivität von **355/356** = 99:1 beschrieben worden ist (s. Schema 5.11).^[149] Abweichend zu den hier

angewandten Reaktionsbedingungen unterschied sich die Methode von *S. Lee* lediglich in der Katalysatorpräparierung mit *n*-Propylamin als Base.

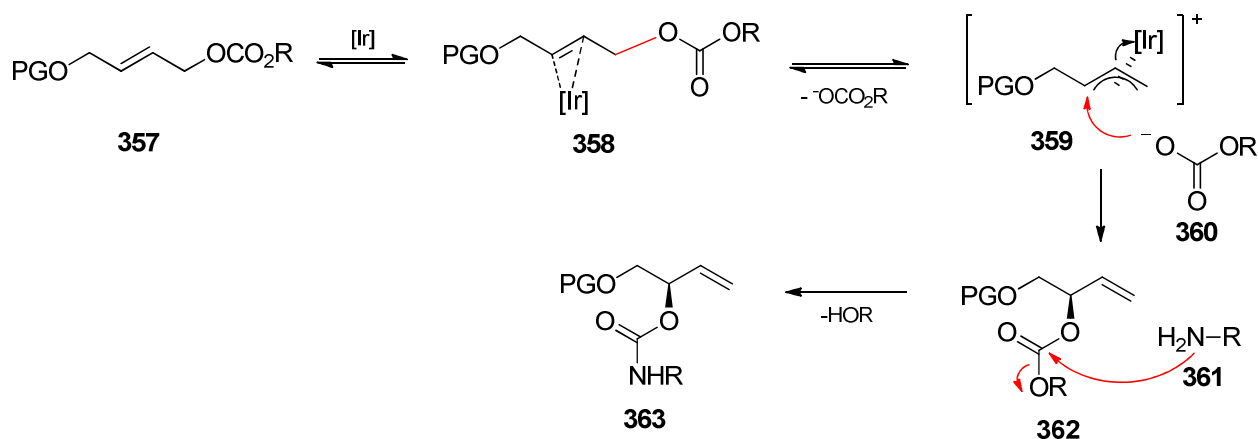


Schema 5.11: AAA mit entgegengesetzter Regioselektivität zu Gunsten des linearen Produkts von *S. Lee*.

Eine Erklärung für dieses außergewöhnliche Resultat konnten die Autoren allerdings nicht herleiten, so dass es eine einmalige Ungültigkeit der grundsätzlichen Regioselektivitätspräferenz von Ir-katalysierten AAA darstellt. Weitere Autoren haben zu Allylsubstraten der Gestalt **354** keine Untersuchungen veröffentlicht, woraus die in #3 (s. Tabelle 5.1) beobachteten Ergebnisse vermeindlich im Widerspruch zu den in Schema 5.11 gezeigten stehen. Vergleichbare Selektivitäten zu #3 konnte die Reaktion mit Siloxan **338** als Allylsubstrat aufweisen (#4). Hierbei wurde aufgrund nur sehr geringer Mengen des linearen Produkts auf eine Isolierung desselben verzichtet. Das infolge des sehr ähnlichen Retentionsverhaltens auf Kieselgel nur teilisolierte Produkt **351**, konnte in einer Ausbeute von 64% erhalten werden. Auch hier wurde zu einem erheblichen Anteil das Carbamat **352** gebildet, welches als Gemisch nicht weiter isoliert werden konnte. Erstaunlicherweise gelang es, das ungeschützte Allylsubstrat **336** in hervorragender Ausbeute von 87% zum gewünschten Produkt **353** diastereoselektiv umzusetzen (#5). Das entsprechende Diastereomer zu **353** wurde nicht gebildet und konnte daher nicht isoliert werden. Darüber hinaus konnte keine Bildung des linearen Produktes oder eines Carbamates nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis #5 ist insofern bemerkenswert, da die bislang in der Literatur beschriebenen AAA mit ungeschützten Hydroxyallylcarbonaten und **316-(S)** als Ligand lediglich Ausbeuten < 73% lieferten.^[133] Dieses Ergebnis zeigt zum einen, dass eine AAA mit α -verzweigten aliphatischen Aminen hochselektiv und in guter Ausbeute möglich ist und sollte daher auf die geplante Retrosynthese anwendbar sein (s. Schema 5.10). Zum anderen wäre erfreulicherweise die Einsparung einer Schützungsgruppe vorstellbar.

Nichts desto trotz zeigen die Ergebnisse aus Tabelle 5.1 deutlich, dass die Carbamatbildung einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität der Reaktion hat und sogar zur Hauptreaktion avancieren kann, wie die Tritylsubstrate zeigen (#1, #2). Offensichtlich beeinflusst dabei der sterische Anspruch der Schutzgruppe die Chemoselektivität beachtlich. Eine mögliche mechanistische Erklärung für dieses Phänomen ist in Schema 5.12 gezeigt.

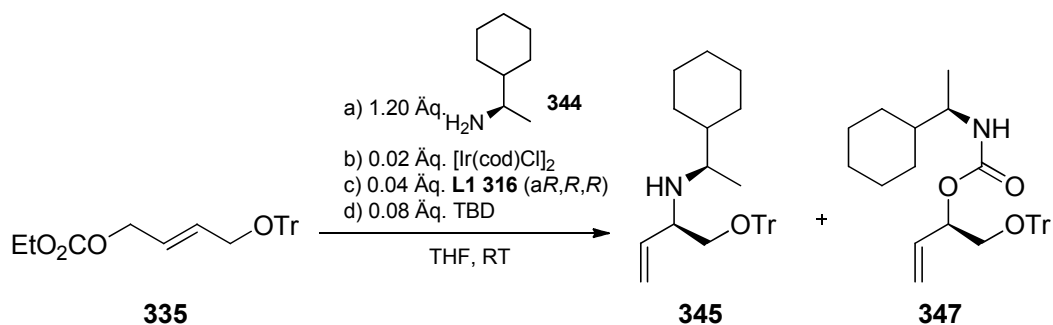
Ausgehend vom Allylsubstrat **357** und Koordinierung an den Iridiumkomplex [Ir] wird die C-O-Bindung in **358** schließlich aktiviert und bricht unter Abspaltung des entsprechenden Carbonat-Ions **360**. Der Angriff desselbigen als Nukleophil auf den π -Ir-Allylkomplex **359** verläuft über eine allylische Oxygenierung und könnte in Konkurrenz zur Aminierung treten, da aufgrund der vergleichsweise geringen Nukleophilie des Amins, die Substitutionsrate dessen gering ist. Das verzweigte Carbonat **362** wiederum sollte nach einer nukleophilen Substitution des entsprechenden Amins **361** dann das gefundene Carbonat **363** generieren.



Schema 5.12: Möglicher Mechanismus zur Bildung des Carbamats **363**.

Die Substitutionsrate des Amins sollte sich durch eine Erhöhung der Amin-Konzentration steigern lassen und daher die Carbamatbildung zurückdrängen. Um diese Annahme zu verifizieren, wurde die Anzahl der Äquivalente des Amins **344** von 1.20 Äq. auf 3.00 Äq. bzw. 5.00 Äq. erhöht und unter den Bedingungen der AAA mit dem Trityl-substituierten Allylsubstrat **335** umgesetzt (s. Tabelle 5.2). An den Verhältnissen Produkt **345** zu Carbamat **347** ist deutlich zu erkennen, dass mit Erhöhung der Aminkonzentration verstärkt das gewünschte Produkt gebildet wird. So steigert sich die Selektivität im Verhältnis von 21% bei 1.20 Äq. Amin **344** über 42% bei 3.00 Äq. auf 56% bei 5.00 Äq. Es ist aber auch festzustellen, dass die Steigerung der Reaktionsrate nicht ausreichend ist, um die Carbamatbildung vollständig zu vermeiden.

Tabelle 5.2: Untersuchungen zur Selektivität der AAA.



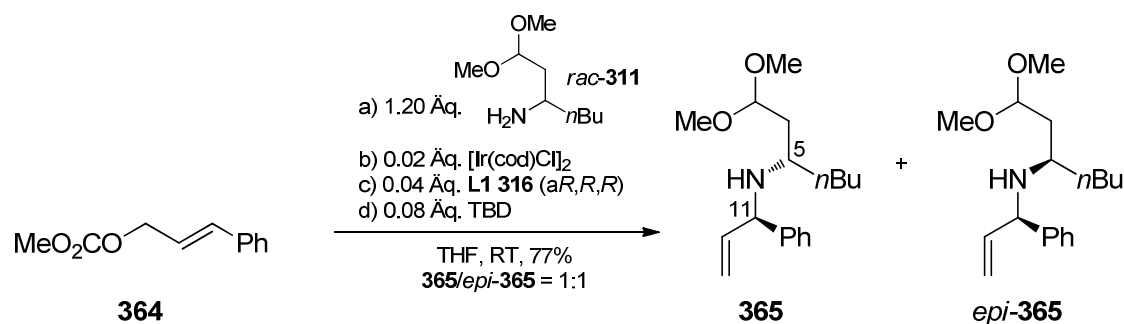
#	Äq. 344	Produkt 345 /Carbamat 347 ^a
1	1.20	1.0 : 3.7
2	3.00	1.0 : 1.2
3	5.00	1.0 : 0.8

^aVerhältnis aus Integration des ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes bestimmt.

Im Sinne der geplanten AAA nach der Cylindricin-Retrosynthese **A2** (s. Schema 5.10) wäre diese Methode zur Selektivitätssteigerung allerdings äußerst unrentabel, da das zu verwendende Amin **311** die aufwendiger zu synthetisierende Komponente darstellt und daher nicht im zu großen Überschuss eingesetzt werden sollte.

5.3.2 Iridium-katalysierte AAA mit Amin *rac*-**311** als Nukleophil

Zur Überprüfung, ob die Nukleophilie des Amins *rac*-**311** ausreicht, eine AAA am π -Ir-Allylkomplex einzuleiten, wurde zunächst am elektronenreichen Cinnamylmethylcarbonat **364** die allylische Substitutionsreaktion untersucht (s. Schema 5.13). Unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen von *G. Helmchen* wurde dabei das als Racemat vorliegende Amin *rac*-**311** mit dem all-(*R*)-konfigurierten Phosphoramidit-Liganden **316** umgesetzt.



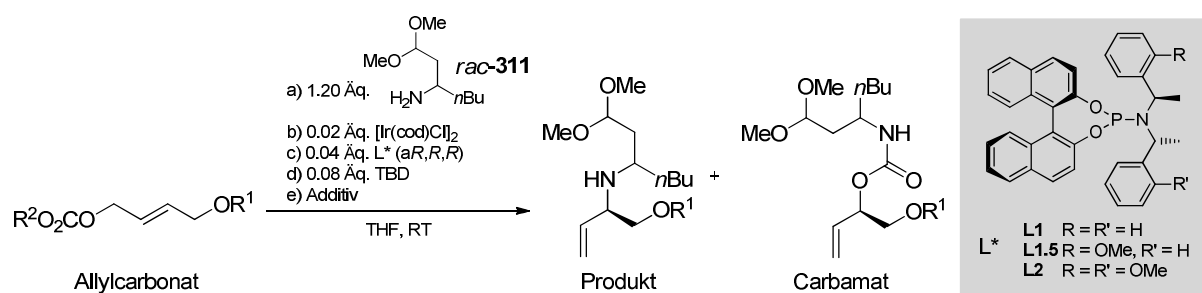
Schema 5.13: AAA von Amin *rac*-**311** mit Cinnamylmethylcarbonat **364**.

Nach 17 h konnte ein vollständiger Umsatz bezogen auf *rac*-**311** festgestellt werden. Durch eine anschließende flashchromatographische Aufreinigung konnten in guter Ausbeute von 77% die C5-epimeren Produkte **365** und *epi*-**365** als Zweikomponentengemisch im Verhältnis $365/\textit{epi}\text{-}365 = 1:1$ isoliert werden. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Substratkontrolle von *rac*-**311** in diesem Fall keine nachweisbare Rolle spielt und vollständig vom chiralen Iridium-Komplex überkompensiert wird (vgl. Tabelle 5.1, S. 92). Interessanterweise konnte hier, im Gegensatz zu den in Tabelle 5.1 diskutierten Ergebnissen, keine Carbamatbildung beobachtet werden. Lediglich 19% des Allylcarbonats **364** konnten zusätzlich reisoliert werden. Die strukturelle Aufklärung der beiden Produkte **365** und *epi*-**365** gelang kernresonanzspektroskopisch und mittels Massenspektrometrie, wobei die Molekülmasse im ESI-MS bei $m/z = 292.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ bzw. im EI-MS bei $m/z = 291$ $[\text{M}]^+$ detektiert werden konnte. Eine genaue Zuordnung der NMR-Spektren zur jeweiligen Verbindung konnte aus den vorliegenden Daten nicht erfolgen, jedoch wurden zu jedem Proton bzw. Kohlenstoff genau zwei Signale detektiert und somit beide Epimere **365** und *epi*-**365** als Summe zweier Spektrensätze nachgewiesen. In der Auswertung konnten beispielsweise die Signale der beiden Stickstoff-verbrückten chiralen Zentren C5 und C11 im ^{13}C -NMR-Spektrum bei den chemischen Verschiebungen von C5: $\delta = 53.21$ ppm und $\delta = 53.30$ ppm und C11: $\delta = 65.16$ ppm und $\delta = 65.50$ ppm den Strukturvorschlag validieren und die Bildung eines Carbamats ausschließen.

Mit dem positiven experimentellen Befund, dass sich prinzipiell *rac*-**311** als Nukleophil für die AAA eignet, sollten nun weitere Untersuchungen unter Verwendung dieses Amins mit oxygenierten Allylcarbonaten durchgeführt werden. Unter Variation der Schutzgruppe R^1 und des Liganden L^* wurde ein Screening der Reaktionsbedingungen der AAA durchgeführt, wobei Ergebnisse dieses Screenings in Tabelle 5.3 zusammengefasst sind. Zunächst fiel die Wahl auf das freie Hydroxylallylcarbonat **336** als Allylsubstrat, da es unter den bereits

beschriebenen Bedingungen, in den Testansätzen mit Cyclohexylethylamin **344** die größte Ausbeute und höchste Selektivität lieferte (s. Tabelle 5.1, #5, S. 92). Allerdings konnten hier nur in 20%-iger Ausbeute die Produkte **367** als Diastereomergemisch erhalten werden. Zwar blieben auch hier wieder die Bildung des linear substituierten Produkts und die Carbamatbildung aus, jedoch wurde in allen Experimenten große Mengen nicht umgesetztes Allylcarbonat **336** reisoliert.

Tabelle 5.3: Studien zur asymmetrischen allylischen Aminierung mit *rac*-**311**.

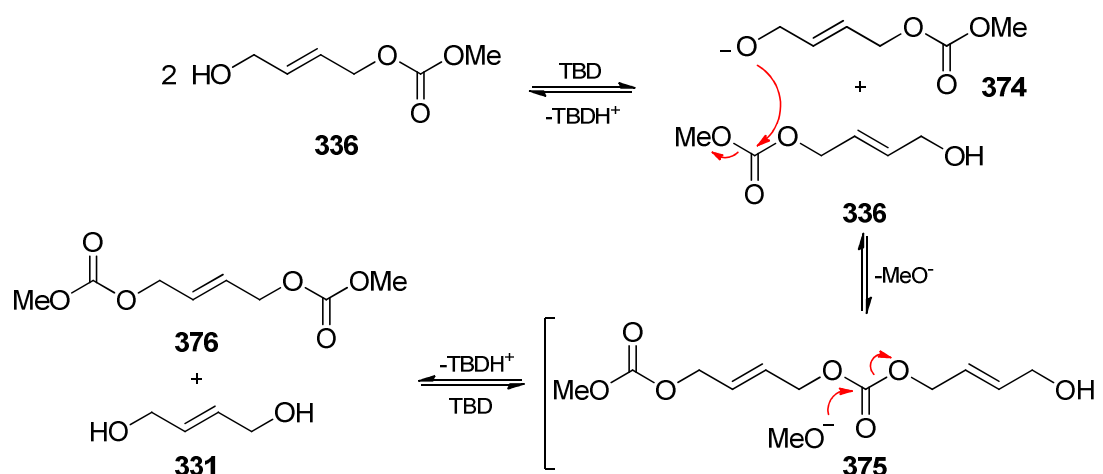


#	R ¹	R ²	Allyl-carbonat	L*	Produkt	Ausbeute ^f [%]	Carbamat	Ausbeute ^f [%]
1	H	Me	336	L1	367	20	-----	0 ^a
2	TBDPS	Me	338	L1	368	20	371	18
3 ^b	TBDPS	Me	338	L1	368	4	371	43
4	TBDPS	<i>t</i> Bu	366	L1	368	22	371	48
5	TBDPS	Et	339	L1	<i>n</i> BuCl ^e 368/371 = 1:2 ^{c,d}			
6	Tr	Et	335	L1	369	0-15	372	61-72
7	Tr	Et	335	L1.5	369	25	372	42
8	Tr	Et	335	L2	369	15	372	30
9	Bn	Et	333	L1	370	72+3 ^c	373	3 ^c

^a*E*-Butendiol **331** und das entsprechende Allylbis(carbonat) **376** entstehen. ^b1.50 Äq. Allylcarbonat und 1.00 Äq. *rac*-**311**. ^cAls Zweikomponentengemisch. ^dVerhältnis von Produkt/Carbamat mittels ¹H-NMR bei vollständigem Umsatz des Allylcarbonats bestimmt. ^eMethyliodid als Additiv führt zu Inhibierung. ^fDurchschnitt über mehrere Experimente.

Zusätzlich wurde eine Umesterungsreaktion des Allylcarbonats **336** beobachtet, welche zur Bildung von Allylbis(carbonat) **376** führte. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 5.14 dargestellt, wobei ausgehend vom Alkohol **336** eine TBD-vermittelte Deprotonierung zum

Alkoholat **374** angenommen wird. Anschließend könnte, über eine nukleophile Substitution mit einem weiteren Reaktionspartner **336** unter Bildung des Carbonats **375**, Methanolat als Abgangsgruppe fungieren. Dieses wiederum könnte in einem weiteren Schritt mit dem zentralen Carbonatgruppe zum isolierten Allylbis(carbonat) **376** und Butendiol **331** umestern. Die Verbindung **375** ist hierbei als hypothetische Zwischenstufe anzusehen, da sie nicht isoliert werden konnte. Die Tatsache, dass diese Umesterung nicht am Modellsystem mit Cyclohexylethylamin **344** (s. Tabelle 5.1, #5, S. 92) (Reaktionsdauer 20 h) beobachtet wurde, könnte auf die vergleichsweise längere Reaktionszeit mit *rac*-**311** (72 h) zurückzuführen sein.



Schema 5.14: Umesterungsreaktion des Allylcarbonats **336**.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden nun geschützte Allylsubstrate untersucht, wohlwissend aus den zuvor beschriebenen Experimenten (s. Tabelle 5.1), dass hier die Carbamatbildung als Nebenreaktion zu erwarten ist. Unter Verwendung des Siloxans **338** (#2, Tabelle 5.3) konnten dabei in einer Ausbeute von 20% die Produkte **368** als Diastereomengemisch erhalten werden. Darüber hinaus wurden 18% der Carbamate **371** erhalten, welche mühsam chromatographisch voneinander separierbar sind und vollständig charakterisiert wurden. Die im Vergleich zum Experiment #4 in Tabelle 5.1 beobachtete schlechtere Chemo Selektivität lässt auf eine noch langsamere Substitutionsrate des N-Nukleophils auf den π -Ir-Allylkomplex **359** schließen. Drosselt man diese durch eine Verminderung der Nukleophilkonzentration (#3, Tabelle 5.3), so wird hier, im Einklang zu den Resultaten aus Tabelle 5.2, die Selektivität verschlechtert. Bei einem Überschuss von 1.50 Äquivalenten des Allylcarbonats **338** werden fast ausschließlich die Carbamate **371** isoliert. Um den Nebenreaktionspfad (s. Schema 5.12), durch Einbringen einer sterisch anspruchsvollen Gruppe am Carbonatrest kinetisch zu hemmen, wurde das *tert*-Butyl-substituierte Allylcarbonat **366** eingesetzt (#4, Tabelle 5.3). Zwar konnte die Ausbeute mit 22% im

Vergleich zu #2 geringfügig verbessert werden, jedoch blieb hier nicht nur die erwartete Selektivitätssteigerung aus, sondern verringerte sich zudem stark. Die Idee, dass bei der Carbamatbildung freigesetzte Carbonat-Ion **360** (s. Schema 5.12) mit einem Elektrophil abzufangen und damit die Nebenreaktion zu inhibieren, sollte mit den Elektrophilen *n*-Butylchlorid und Methyljodid als Additive untersucht werden. Während Methyljodid die Aktivität des Iridium-Katalysators ausschaltete und es folglich zu keinem Umsatz kam, nahm *n*-Butylchlorid nicht an der Reaktion wie erhofft teil (#5). Die Selektivität konnte daher nicht durch Einsatz von Elektrophilen verbessert werden.

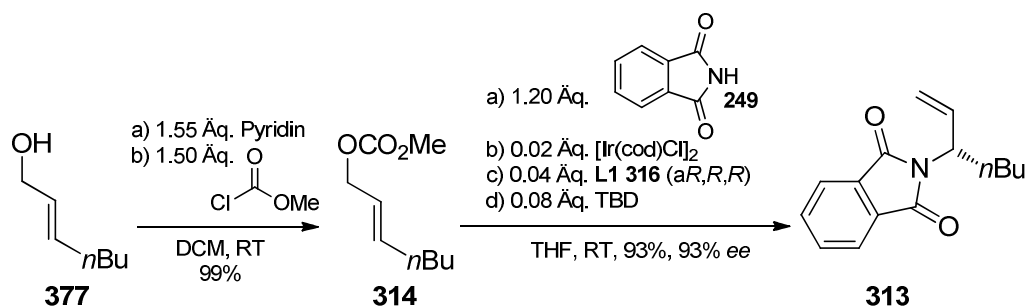
Eine noch geringere Selektivität wurde unter Verwendung des Trityl-substituierten Allylsubstrats **335** beobachtet (#6). In schwankenden Ausbeuten von lediglich 0-15% wurden die gewünschten Produkte **372** als Diastereomerengemisch erhalten. Hingegen konnten die ebenfalls als Diastereomerengemisch anfallenden Carbamate **372** in 61–72% erhalten werden. Da in der Literatur die elektronenreicheren Phosphoramidit-Liganden **L1.5** und **L2** häufig als selektivitätsverbessernde Optimierungsmöglichkeit beschrieben sind,^[133] wurden hier die Liganden **L1.5** und **L2**, welche dankenswerterweise vom Arbeitskreis *G. Helmchen* zur Verfügung gestellt wurden, am Allylsubstrat **335** untersucht (#7, #8). Während bei beiden Experimenten das nahezu gleiche niedrige Selektivitätsverhältnis von **369/372** = 1:2 erzielt werden konnte, zeigte die Katalyse mit **L1.5** einen höheren Umsatz (#7). 25% des gewünschten Produktes **369** konnten hier isoliert werden unter gleichzeitiger Bildung von 42% des Carbamats. Damit konnte insgesamt durch Verwendung des Liganden **L1.5** im Vergleich zu **L1** eine Selektivitätsverbesserung beobachtet werden, allerdings besteht noch weiterer Optimierungsbedarf.

Komplett gegensätzliche Selektivitäten wurden unter Verwendung des Benzyl-substituierten Allylcarbonats **370** beobachtet (#9). Die Reaktion verlief schnell und war nach 3 h vollständig umgesetzt. Es konnten nach der direkten chromatographischen Aufreinigung in einer Ausbeute von 72% das gewünschte Produkt **370** als Diastereomerengemisch isoliert werden, wohingegen nur 3% des Carbamats **373** als Gemisch mit ebenfalls 3% des Produkts **370** erhalten wurden. Die hier beobachtete hohe Selektivität von **370/373** = 96:4 ist sehr wahrscheinlich auf die hier höhere Substitutionsrate des N-Nukleophils zurückzuführen, welche offensichtlich an sterisch weniger anspruchsvollen Allylsubstraten deutlich höher ist, als bei sterisch anspruchsvoll-substituierten Allylcarbonaten. Darüber hinaus ist die Benzylschutzgruppe in diesem Fall wünschenswert, da sie verträglich mit den geplanten Folgereaktionen der Cylindricinsynthese ist und sich unter Hydrierungsbedingungen, idealerweise mit weiteren funktionellen Gruppen, entfernen lassen sollte. Die Beurteilung der

Diastereoselektivität von #9 verlangt nach dem enantiomerenreinen (*S*)-konfigurierten Amin **311**, dessen Synthese im folgenden Kapitel vorgestellt wird.

5.4 Synthese des enantiomerenreinen Amins **311**

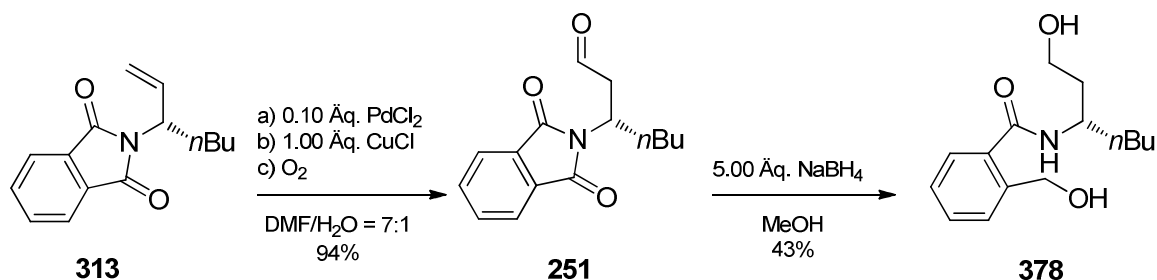
Der Retrosynthese **A2** aus Schema 4.21 (s. Kapitel 4.2.4, S.77) folgend, sollte unter den Bedingungen einer AAA ein stereoselektiver Zugang zum Allylimid **313** ermöglicht werden. Das dafür als Allylsubstrat erforderliche Carbonat **314** wurde dabei unter Anwendung der Reaktionsbedingungen von *G. Helmchen*^[133] ausgehend von (*E*)-2-Hepten-1-ol **377** und Methylchlorformiat in quantitativer Ausbeute synthetisiert (s. Schema 5.15).



Schema 5.15: Enantioselektive Synthese des Imids **313**.

Die anschließende AAA mit Phthalimid **249** als Nukleophil wurde unter den von *B. L. Feringa* beschriebenen Bedingungen durchgeführt.^[123] Dabei konnte das gewünschte verzweigte Imid **313** in sehr guter Ausbeute von 93% elementaranalysenrein isoliert werden. Lediglich 7% des linearen Produkts konnten als Nebenprodukt isoliert werden, wodurch sich das Regioselektivitätsverhältnis von b/l (verzweigt/linear) = 93:7 ergibt. Die sehr große Reaktionsdauer von fünf Tagen lässt sich auf die schlechte Löslichkeit Phthalimids **249** in THF zurückführen, welche auch durch gelindes Erwärmen auf 40°C nicht entscheidend verbessert werden konnte.

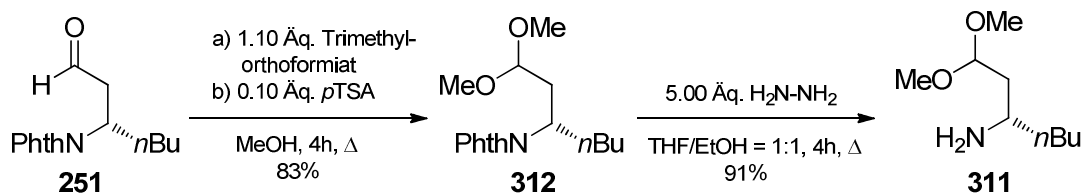
Das Imid **313** wurde anschließend den Bedingungen einer Wacker-Oxidation nach *B. L. Feringa*^[123] unterzogen, wobei hochselektiv und in sehr guter Ausbeute von 94% das *anti*-Markovnikov-Oxidationsprodukt **251** gebildet wurde (s. Schema 5.16). Diese Selektivität lässt sich durch die Koordinierung des sich in Nachbarschaft zum Palladium-Katalysator befindlichen Lewis-basischen Stickstoffs erklären, wodurch die Oxidation zum entsprechenden Methylketon zurückgedrängt wird.^[150-151] Die Charakterisierung des oxidationsempfindlichen Aldehyds **251** gelang vollständig kernresonanzspektroskopisch und massenspektrometrisch, wobei die Hochauflösung EI-HRMS die gesuchte Summenformel von **251** bestätigen konnte.



Schema 5.16: Wacker-Oxidation zum β -Aminoaldehyd **251** und anschließende Reduktion zum Diol **378**.

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **251** wurde aufgrund dessen Labilität eine Enantiomerentrennung des entsprechenden Diols **378** auf einer chiralen HPLC-Säule vorgenommen. Die Reduktion des Aminoheptanals **251** mit Natriumborhydrid wurde in trockenem Methanol unter Feuchtigkeitsausschluss vollzogen. Anschließend wurde sauer aufgearbeitet und das gewünschte Produkt **378** chromatographisch isoliert. Das so erhaltene Diol **378** wurde im Vergleich zum racemisch vorliegenden Diol *rac*-**378** auf der analytischen chiralen Säule Chiracel-OD-H (Eluent: Cy/*i*PrOH = 90:10) Basislinien getrennt separiert. Aus der Integration der entsprechenden Peaks konnte der Enantiomerenüberschuss zu *ee* = 93% bestimmt werden. Der Literatur von G. Helmchen^[133] und B. L. Feringa^[123] folgend, sollte die Absolutkonfiguration des chiralen Zentrums in den Verbindungen **313**, **251** und **378** (*S*)-konfiguriert vorliegen.

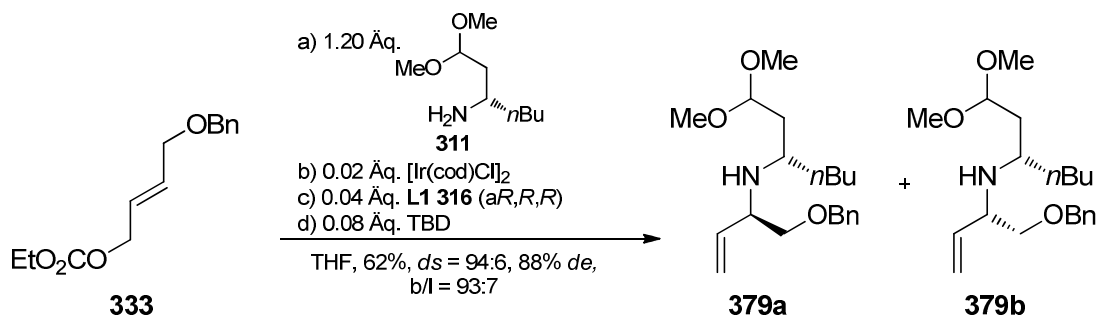
Ausgehend vom enantiomerenreinen Aldehyd **251**, wurden die bereits in Kapitel 4.2.4 (Schema 4.23, S. 79) beschriebenen Schutzgruppenmanipulationen angewendet (s. Schema 5.17). Nach Überführung des Aldehyds **251** in das Dimethylacetal **312** mittels Trimethylorthoformiat, konnte das phthaloyl-substituierte Acetal **312** unter hydrazinolytischen Bedingungen zum freien Amin **311** umgesetzt werden. Die zweistufige Synthesesequenz konnte in zufriedenstellender Ausbeute von insgesamt 76% realisiert und alle Zwischenstufen vollständig charakterisiert werden.



Schema 5.17: Synthese des enantiomerenreinen Aminoacetals **311**.

5.5 Enantiomerenreine Synthese des Aldehyds 381

Unter den in Kapitel 5.3.2 herausgearbeiteten Bedingungen für die Iridium-katalysierte AAA (s. Tabelle 5.3, #9, S. 97) sollte nun mit dem enantiomerenreinen Amin **311** die Stereoselektivität der Substitutionsreaktion überprüft werden. Die vollständige Umsetzung des benzylierten Allylcarbonats **333** ergab, nach einer chromatographischen Aufreinigung in einer Ausbeute von 62%, hoch diastereoselektiv und elementaranalysenrein das gewünschte Amin **379** (s. Schema 5.18).

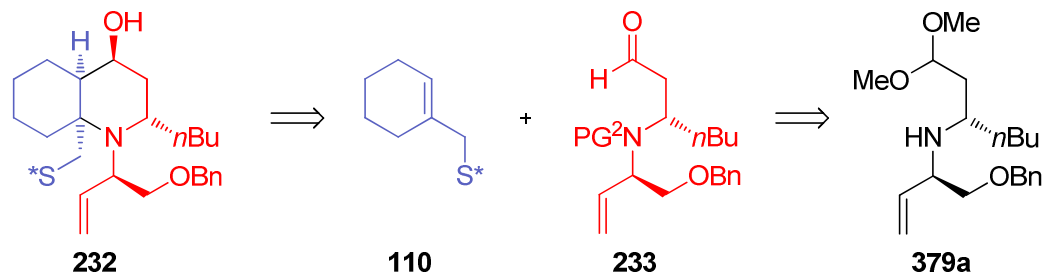


Schema 5.18: Diastereoselektive AAA mit **311** als Nukleophil.

Ebenfalls konnte die Bildung von 4% des entsprechenden (*S,S*)-konfigurierten Diastereomers **379b** aus dem Protonenkernelnresonanzspektrum der Rohsubstanz vor der Aufreinigung festgestellt werden, wodurch die Diastereoselektivität von **379a/379b** = 94:6 und der Diastereomerenüberschuss der Reaktion $de = 88\%$ betragen. Darüber hinaus konnten 5% des linear substituierten Regioisomers isoliert werden. Das Regioselektivitätsverhältnis beträgt dabei $b/l = 93:7$, was, im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Selektivitäten mit **L1** als Ligand, im zu erwartenden Bereich liegt.^[133] Unabhängig von den bereits beschriebenen Ausbeuten, wurde zusätzlich die Bildung des entsprechenden Carbamats **379** festgestellt, welches in schwankenden Ausbeuten von 6%-19% erhalten wurde. Diese offenkundig schwer zu kontrollierende Nebenreaktion bietet noch Optimierungspotential, wobei eine Möglichkeit zur Selektivitätssteigerung die Überprüfung weiterer neu entwickelter Iridium-Katalysatoren eine Option darstellt.^[152-153] Durch die Erhöhung der Reaktionsrate sollte hierbei eine Möglichkeit vorliegen, die Carbamatbildung zu minimieren.

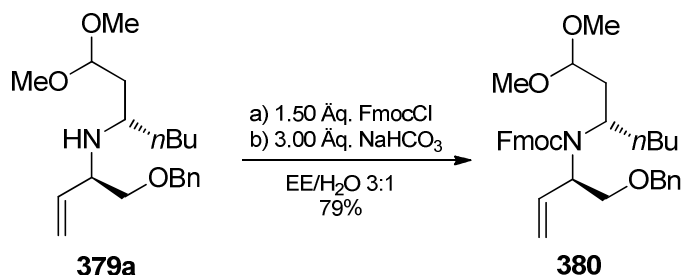
Das nun vorliegende Aminoacetal **379a** sollte nun, der Retrosynthese **A2** aus Schema 5.19 folgend, nach Schutzgruppenmanipulationen weiter mit dem bereits synthetisierten Alkenylsulfoximin **110** zum Aufbau des Azadecalins **232** umgesetzt werden. Um inter- und intramolekulare Nebenreaktionen zu vermeiden, sollte ausgehend von **379a**, vor Generierung des Aldehyds, das sekundäre Amin geschützt werden. Die Entscheidung, Fmoc als hier ideale

Amin-Schutzgruppe in Anspruch zu nehmen, resultiert neben deren Säurestabilität vor allem aus der Tatsache, dass Fmoc-geschützte α - und β -Aminoaldehyde bereits in der Vergangenheit erfolgreich als maskierte Nukleophile in Azabicyclensynthesen eingesetzt worden sind.^[52, 54, 64]



Schema 5.19: Retrosyntheseausschnitt aus Strategie **A2** zum Aufbau des Azadecalins **232**.

Die Etablierung der Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 1.50 Äq. FmocCl im schwach basischen wässrigen Milieu bei RT vollzogen (s. Schema 5.20). Nach 2 h wurde das in der organischen Phase verbleibende Produkt abgetrennt und chromatographisch isoliert. Das gewünschte Carbamat **380** wurde dabei in einer Ausbeute von 79% als farbloses Öl isoliert und vollständig charakterisiert.



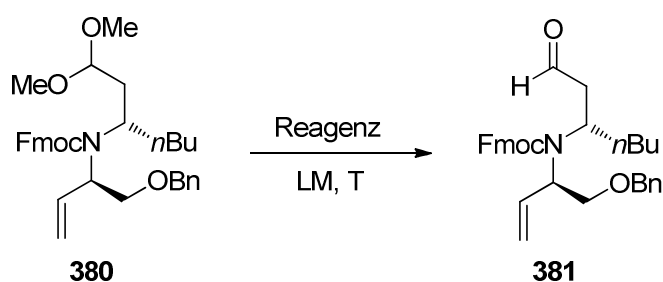
Schema 5.20: Fmoc-Schützung des Amins **379a**.

Aufgrund der Rotationsbarriere des Carbamats **380**, war zur Zuordnung der Signale im ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum die Messung in Toluol- d_8 bei 365 K erforderlich, um die Rotamersignale in einen gemittelten Signalsatz zu überführen. Darüber hinaus zeigt das IR-Spektrum von **380** bei der Wellenzahl $\tilde{\nu} = 1693\text{ cm}^{-1}$ eine Bande, die der Valenzschwingung der C=O-Bindung eines Carbamats entspricht.^[122] Die Summenformel der Verbindung konnte über massenspektrometrische Messungen verifiziert werden, wobei im ESI-MS bei $m/z = 580.5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ das Natrium-Ion die gesuchte Masse aufweist.

Die Hydrolyse des Dimethylacetals **380** in den entsprechenden Aldehyd **381** sollte unter wässrig sauren Bedingungen erfolgen. Hierzu wurden verschiedene in der Literatur beschriebene Reaktionsbedingungen zur Deacetalisierung von Dimethylacetalen untersucht

(s. Tabelle 5.4). In Anlehnung an einer Methode nach A. E. Greene wurde evaluiert, inwiefern sich der Ionentauscher Amberlyst-15 als Katalysator für die saure Entschützung eignet (#1).^[154] Nach wenigen Stunden konnte bereits mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung vieler Nebenprodukte festgestellt werden, welche sich spektroskopisch nicht aufklären ließen. Ähnlich verhielt es sich bei einer TFA induzierten Hydrolyse nach R. A. Ellison (#2).^[155] Auch hier fand eine unkontrollierte Zersetzung des Acetals **380** statt, welche nicht weiter aufgeklärt werden konnte.

Tabelle 5.4: Deacetalisierungsexperimente zur Darstellung des Aldehyds **381**.



#	Äq. / w/w	Reagenz	LM	T [°C]	Umsatz 381
1	--- / 1	Amberlyst-15	nasses Aceton	RT	Zersetzung ^a
2	Überschuss	TFA 50%-ig	CHCl ₃	0°C auf RT	Zersetzung
3	--- / 3	Kieselgel	nasses DCM	RT	0%
4	0.10 / --- --- / 2	<i>p</i> TSA·H ₂ O, MS 3 Å	Aceton	RT	0% ^b
5	1.10 / ---	LiBF ₄	MeCN (2% H ₂ O)	RT	70% ^c

^aVollständiger Umsatz, keine Produktbildung, jedoch Spuren von Carbonsäure- und Heptenalbildung.

^bSpuren eines Aldehydsignals im ¹H-NMR des Rohprodukts. ^cProdukt **381**/Edukt **380** = 5.8:1 mittels HPLC/ESI-MS bestimmt. Des weiteren wurde aus dem ¹H-NMR des Rohprodukts die Bildung von Heptenal (Produkt **381**/Heptenal = 10:1) als Zerfallsprodukt des Produkts **381** festgestellt.

Die schwächere Säure Kieselgel (#3) sowie katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure (#4), welche ebenfalls in der Literatur als Reagenzien für Dimethylacetalspaltungen beschrieben sind,^[156-157] führten zu keinem Umsatz. Lediglich im Experiment #4 konnten geringe Spuren eines Aldehydsignals im Protonenkernresonanzspektrum gefunden werden. Eine weitere Möglichkeit, Dimethylacetale zu aktivieren, besteht durch die Koordinierung von Lithiumtetrafluoroborat als Lewis-Säure in Gegenwart von Wasser.^[158-159] In einer 2%-igen Lösung von Wasser in Acetonitril wurden 1.10 Äq. LiBF₄ mit dem Dimethylacetal **380** umgesetzt und der Reaktionsfortschritt mittels HPLC/MS verfolgt. Dabei wurden Proben

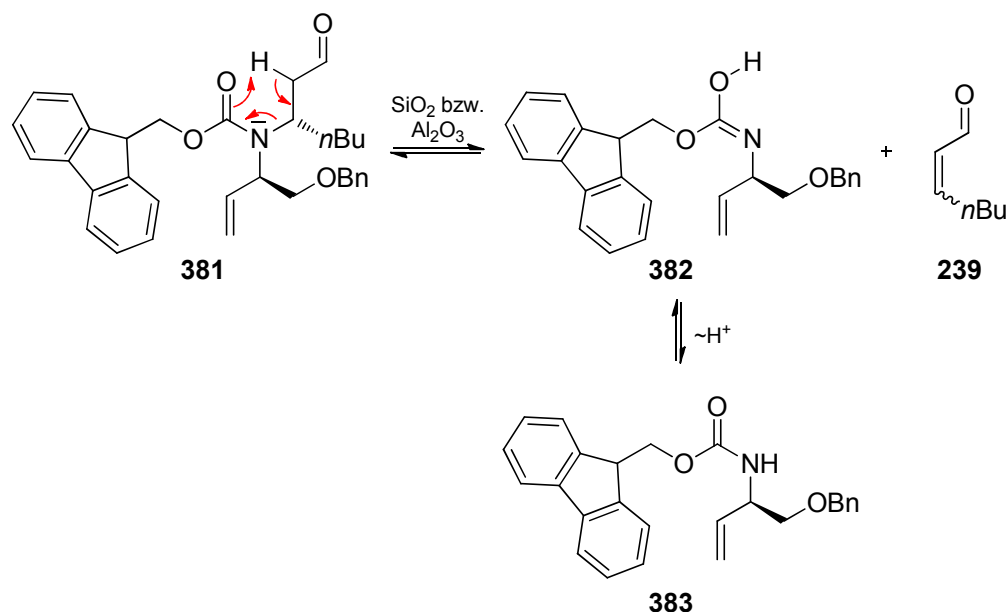
nach 1.5 h, 3.5 h, 6 h und 25 h der Reaktionsmischung entnommen (s. Tabelle 5.5) und chromatographisch getrennt. Mit Hilfe des an dieses Trennverfahren gekoppelten ESI-Massenspektrometers, konnten die Massen den einzelnen Peaks des Chromatogramms zugeordnet werden.

Tabelle 5.5: Reaktionsfortschritt der Deacetalisierung von **380** mit LiBF₄.

#	t [h]	Umsatz zu 381
1	1.5	64.7%
2	3.5	68.7%
3	6.0	69.5%
4	25.0	64.5%

Aus den gemessenen Umsatz/Zeit-Daten in Tabelle 5.5 wird deutlich, dass bereits nach 1.5 h die Reaktion zu großen Anteilen abgeschlossen ist (#1). Bereits 64.7% des Aldehyds **381** sind zu diesem Zeitpunkt gebildet worden ($m/z = 518.5$ [**381**+Li]⁺), wobei in der Reaktionsmischung noch 12% des Acetals **380** ($m/z = 564.4$ [**380**+Li]⁺) vorlagen. Weiteres Rühren konnte den Umsatz nach insgesamt 6 h auf 69.5% steigern (#3), wobei nach 25 h Reaktionszeit Zersetzungen des Aldehyds **381** die Ausbeute langsam verringerten (#4). Die Reaktionsmischung nach 25 h (#4) wurde kernresonanzspektroskopisch untersucht, wobei aus dem ¹³C-NMR-Spektrum und dem HSQC-Spektrum lediglich die chemischen Verschiebungen aller Kohlenstoffatome von **381** zugeordnet werden konnten. So konnte bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 200.82$ ppm das Signal des Aldehydkohlenstoffs nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde kein Signal des Acetalkohlenstoffs von **380** bei $\delta \approx 104.11$ ppm mehr gefunden. Die Zuordnung der Protonensignale von **381** war aufgrund der Rotationsbarriere des Amids und den daraus resultierenden extrem breiten Signalen nicht vollständig möglich. Wie stark dies zu einer Aufspaltung der Signale führt, konnte am Beispiel des Aldehydsignals des Protons beobachtet werden, welches aus jeweils zwei Singulets bei $\delta = 9.413$ ppm und $\delta = 9.429$ ppm besteht, die wiederum im HSQC-Spektrum mit dem korrespondierenden Signal des Aldehyd-Kohlenstoffatoms bei $\delta = 200.82$ ppm korreliert sind. Eine Erhöhung der Messtemperatur führte hier zu keiner besseren Übersichtlichkeit der NMR-Spektren.

Eine chromatographische Aufreinigung des Rohprodukts #4 auf Kieselgel bzw. neutralem Aluminiumoxid induzierte eine vollständige Zersetzung des β -Aminoaldehyds **381** unter Generierung des Allylcarbamats **383**. Diese Verbindung wurde vollständig analytisch aufgeklärt. Die Zersetzungskaskade erfolgt sehr wahrscheinlich, wie in Schema 5.21 dargestellt, über eine Retro-aza-Michael-Addition.



Schema 5.21: Zersetzung des Aminoaldehyds **381** über eine Retro-Michael-Addition.

Nach der angenommenen Eliminierung des Heptenals **239** wird ein Iminocarbonat **382** erhalten, welches vollständig zum Carbamat **383** tautomerisiert.

Diese Labilität von β -Aminoaldehyden, welche unter Retro-Michael-Additionen aufspalten, sind in der Literatur beschrieben und stellen immer wieder Synthetiker vor große Probleme, derartige Substanzen zu isolieren.^[160-162] Eine Möglichkeit, diese Zersetzung zu vermeiden, ist die direkte Umsetzung des Rohprodukts von #5 (Tabelle 5.4) in der als Folgereaktion geplanten γ -Hydroxyalkylierung.

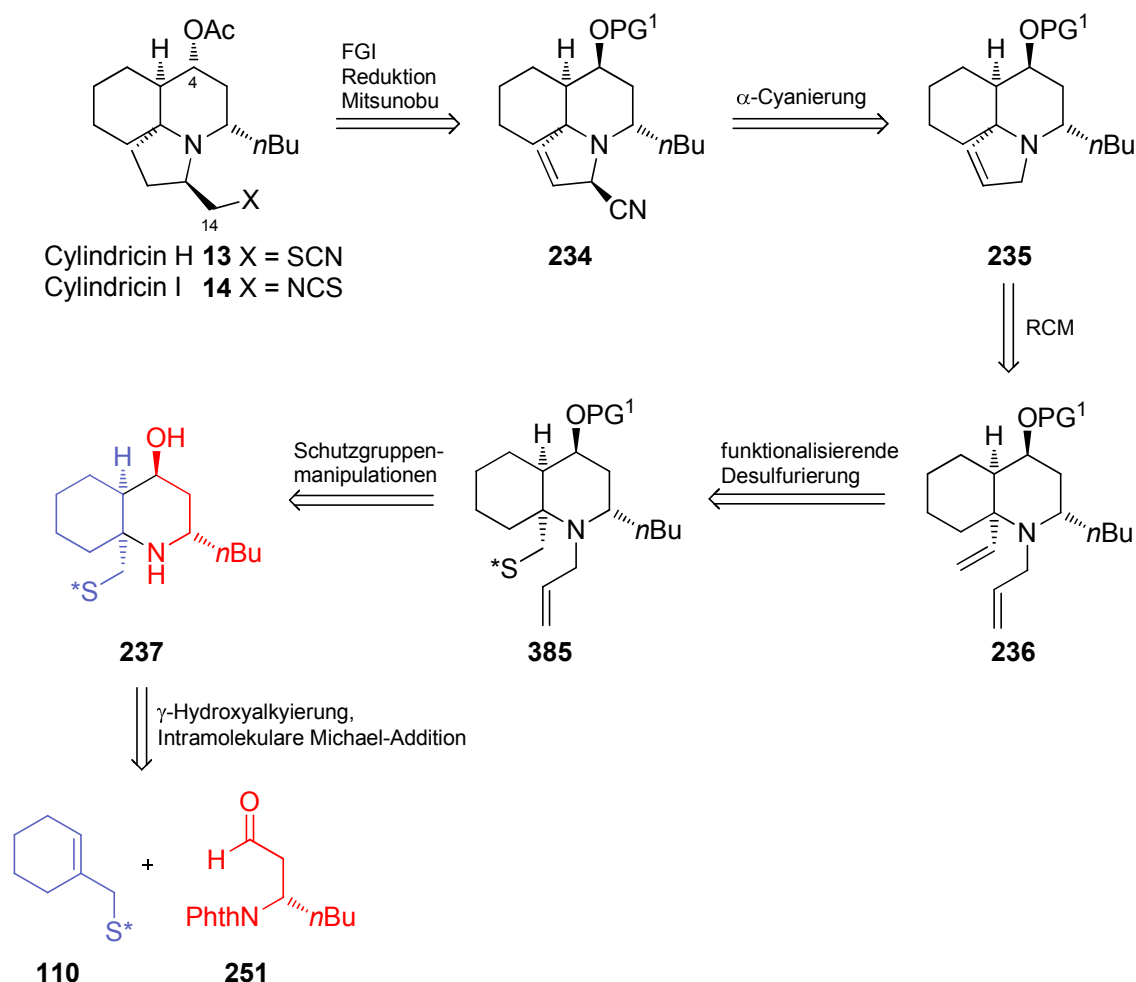
In der in Schema 5.22 gezeigten Additionsreaktion wurde dazu, in Anlehnung an *P. Bühle*,^[72] das Alkenylsulfoximin **110** mit *n*BuLi deprotoniert und mit Chloro-tris(isopropoxy)titanat transmetalliert. Nach Erwärmen auf 0°C wurde der in Toluol gelöste unaufgereinigte Aldehyd **381** zugetropft und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz des Aldehyds 3 h gerührt.



Aus diesem Resultat und der sich unerwarteter Weise herausgestellten äußerst zersetzungsempfindlichen Natur des hochsubstituierten Aldehyds **381** folgend, wurde ein Strategiewechsel in der Cylindricinsynthese vorgenommen und das weitere synthetische Vorgehen einer Abwandlung der in Kapitel 4.2.3 (Schema 4.18, S.75) bereits vorgestellten Retrosynthese **B1** untergeordnet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kapitel 6 beschrieben und diskutiert.

6 Aufbau des tricyclischen Cylindricingrundkörpers unter Entwicklung der Strategie B2

In Analogie zur Retrosynthese**strategie B1** der Cylindricine H und I aus Schema 4.18 (Kapitel 4.2.3, S. 75), sollten die finalen Manipulationen zum Aufbau der Naturstoffe auf dem bereits vorgestellten Weg ausgehend vom funktionalisierten **234** erschlossen werden.



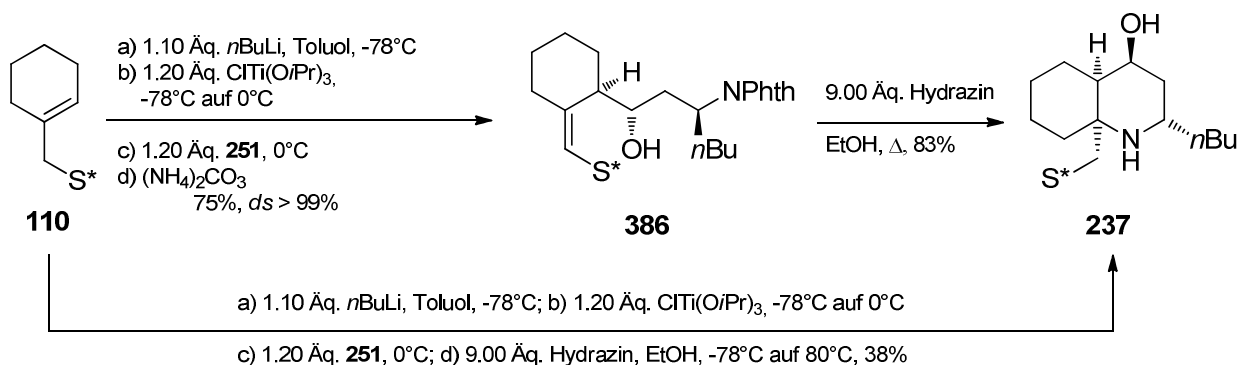
Schema 6.1: Modifizierte Retrosynthese **B2** der Cylindricine **13** und **14**.

Die Einführung der Cyanidgruppe sollte dabei über die von *E. J. Corey* beschriebene Methode chemo- und stereoselektiv aus dem Tricyclus **235** hervorgehen,^[96] welcher wiederum über

eine Ringschlussmetathese aus dem Dien **236** aufgebaut werden sollte. Basierend auf den von *P. Bühle* beschriebenen Ergebnissen zur funktionalisierten Desulfurierung von Sulfoximin, ^[54] sollte das bicyclische Sulfoximin **385** Carben-induziert in das angular vinylsubstituierte Azadecalin **236** überführt werden. Das ungeschützte Azadecalin **237** sollte als Vorläufer für das vollständig geschützte Sulfoximin fungieren und selbst über eine Sequenz aus intramolekularer Aza-Michael-Addition und einer Hydroxyalkylierung stereoselektiv aus dem bereits synthetisierten Alkenylsulfoximin **110** und chiralen β -Aminoaldehyd **251** (AAA, vgl. Kapitel 5.4, S.100f) dargestellt werden.

6.1 Stereoselektive Synthese des bicyclischen Sulfoximins **237**

In Anlehnung an die von *P. Bühle* beschriebenen Reaktionsbedingungen ^[72] für die γ -Hydroxyalkylierung wurde das Alkenylsulfoximin **110** in Toluol gelöst und mit 1.10 Äq. *n*BuLi deprotoniert (s. Schema 6.2). Nach Zugabe des Titanreagenzes wurde auf 0°C erwärmt und anschließend der phthaloyl-geschützte Aminoaldehyd **251** zugegeben. Aus dem Dünnschichtchromatogramm nach 60 min konnte ein vollständiger Umsatz des Aldehyds **251** entnommen werden, so dass daraufhin die Reaktion durch Hydrolyse mit einer Ammoniumcarbonat-Lösung abgebrochen werden konnte. Die aufgrund der ausgefallenen Titankonjugate schwierige Phasentrennung verlangte nach einer fünffachen Extraktion der wässrigen Phase, um eine möglichst vollständige Produktseparierung zu gewährleisten. Nach einer flashchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes, konnte das Vinylsulfoximin **386** in guter 75%-iger Ausbeute elementaranalysenrein isoliert und vollständig charakterisiert werden.



Schema 6.2: Zweistufige- und One-Pot-Synthese des diastereomerenreinen Azadecalins **237**.

Die Strukturaufklärung des diastereomerenreinen 4-Hydroxysulfoximins **386** gelang mittels mehrdimensionaler Kernresonanzspektroskopie, wobei das Proton an der Vinylposition bei der zu erwartenden chemischen Verschiebung von $\delta = 6.342$ ppm als Singulett im Spektrum

beobachtet wird. Zur Bestimmung der Diastereoselektivität konnte aus dem ^1H -NMR-Spektrum keine Bildung eines weiteren Diastereomers von **386** gefunden werden, so dass eine mögliche Diastereomerenbildung unterhalb der Nachweisgrenze der Protonenkernresonanzspektroskopie liegt.

Die hydrazinolytische Freisetzung des Amins und die dadurch einhergehende stereoselektive Cyclisierung zum Azadecalin **237** konnte in guter Ausbeute von 83% realisiert werden. Dazu wurde das Vinylsulfoximin **386** mit einem Überschuss Hydrazin in Ethanol zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei nach wenigen Minuten bereits Phthalhydrazid als weißer Feststoff ausfällt. Das Reaktionsgemisch wurde wässrig aufgearbeitet und einer flash-chromatographischen Aufreinigung unterzogen. Die Zielverbindung **237** konnte dabei als weißer Feststoff isoliert werden, welcher aus Petrolether kristallisiert. Von den farblosen Einkristallen des Azadecalins **237** konnten röntgenkristallographische Daten ermittelt werden, aus denen sich die Konfiguration des bicyclischen Sulfoximins ableiten lässt (s. Abb. 6.1).

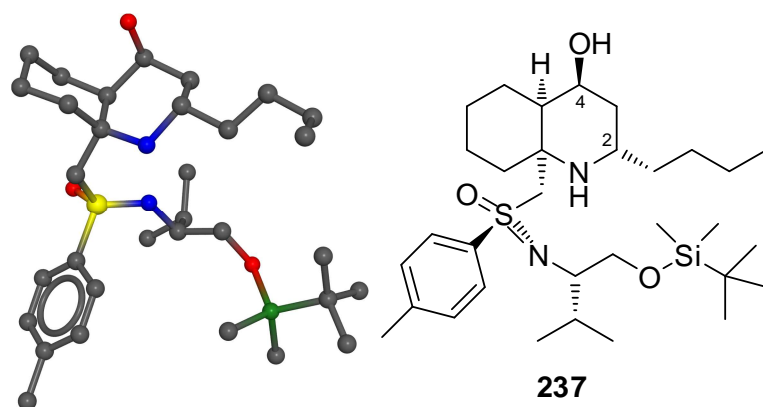


Abbildung 6.1: Kristallstruktur des Azadecalins **237**.

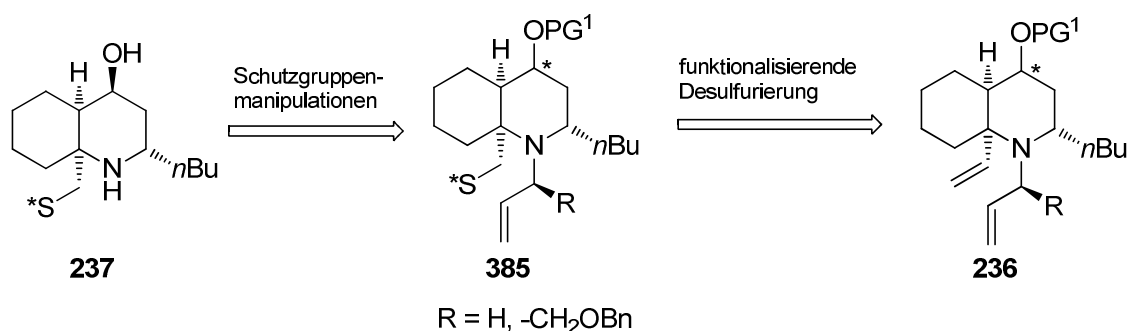
In der in Abb. 6.1 gezeigten Kristallstruktur kodieren die farblich rot hervorgehobenen Atome für Sauerstoff, blau für Stickstoff, gelb für Schwefel, grün für Silizium und schwarz für Kohlenstoff. Betrachtet man das Decalinsystem, welches im Festkörper aus zwei Sesselkonformeren zusammengesetzt ist, so bestätigt die Substitution beider anellierten Kohlenstoffatome die relative *cis*-Konfiguration. Darüber hinaus konnte die Konfiguration der Substituenten am Piperidinring verifiziert werden. Während der oxygenierte Kohlenstoff C4 axial substituiert ist, nimmt die *n*-Butylseitenkette an C2 eine äquatoriale Position ein. Nimmt man zudem an, dass die Absolutkonfigurationen des Schwefels und die des tragenden C-Atoms der Isopropylgruppe an der Valinolseitenkette während der Synthesesequenz unverändert jeweils (*S*)-konfiguriert vorliegen, so ergeben sich aus der relativen Anordnung die Absolutkonfigurationen an C4 zu (*R*) und an C2 zu (*S*). Letztere entspricht auch, nach

G. Helmchen,^[133] dem zu erwarteten Resultat der AAA, über welche das Stereozentrum C2 kontrolliert aufgebaut wurde.

Zwecks Optimierung der Darstellung von **237** sollte nun untersucht werden, inwiefern sich die Einstufensynthese nach P. Bühle auf das vorliegende System übertragen lässt (s. Schema 6.2).^[72] Dabei wurde nach der vollständigen Umsetzung des Aldehyds **251** die Hydrazinzugabe bei -78°C direkt in das Reaktionsgemisch vorgenommen. Nach einer aufwendigen chromatographischen Aufreinigung konnten lediglich 38% des gewünschten Bicyclus **237** erhalten werden. Die zusätzlich als Gemisch anfallenden Nebenprodukte konnten nicht weiter aufgereinigt und identifiziert werden. Obgleich der Ersparnis einer Stufe, ist es hinsichtlich der deutlich besseren Ausbeute vorteilhafter, das Azadecalin **237** über die zweistufige Synthesesequenz zu synthetisieren.

6.2 Schutzgruppenchemie am Azadecalin **237** und Auxiliarabspaltung

Im Zuge der nun anvisierten Carben-induzierten Auxiliarabspaltung, mussten zuvor die Amin- und Hydroxygruppe des Bicyclus **237** mit basenstabilen Schutzgruppen versehen werden (s. Schema 6.3).

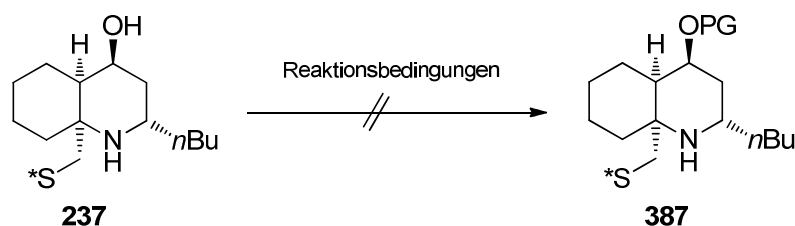


Schema 6.3: Schutzgruppenchemie und Auxiliarabspaltung.

Während Desulfurierungen von Siloxyl-substituierten Azabicyclen bereits erfolgreich in der Vergangenheit beschrieben werden konnten,^[72, 94] beschränkte sich die Wahl der Aminschutzgruppe, aus Gründen der zum späteren Zeitpunkt geplanten Ringschlussmetathese, auf ein Allylderivat.

Im Folgenden werden auf die Ergebnisse der Silylierungsexperimente von **237** eingegangen, wobei zum einen TBSCl und TBDPSCl als Reagenzien untersucht wurden (s. Tabelle 6.1).

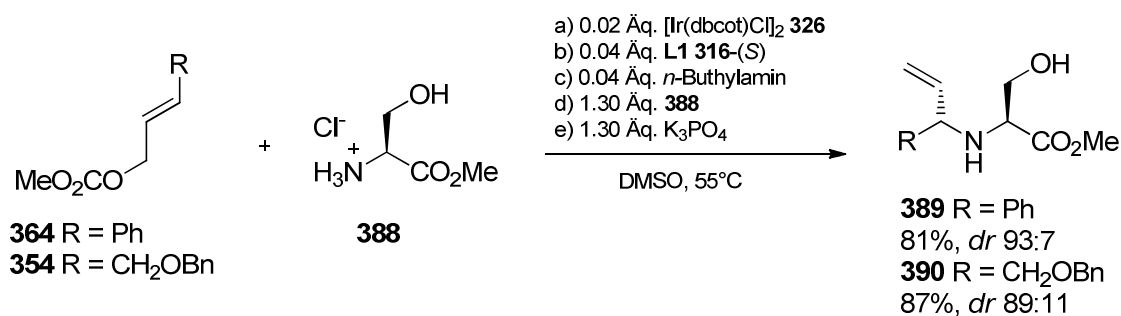
Tabelle 6.1: Silylierungsexperimente am Azadecalin **237**.



#	Reaktionsbedingungen	LM	Temp.	Ausbeute [%]	Umsatz 237 [%]
1	1.50 Äq. TBSCl, 2.00 Äq. Me ₂ NEt, 0.10 Äq. DMAP	DCM	RT	0	0
2	1.50 Äq. TBDPSCl, 2.00 Äq. Me ₂ NEt, 0.10 Äq. DMAP	DCM	RT	0	0
3	2.00 Äq. TBDPSCl, 4.00 Äq. Imidazol	DMF	RT	0	0

In Abweichung zur Literatur von *S. K. Chaudhary* wurde, zur Etablierung der TBS-Schutzgruppe, Dimethylethylamin anstelle von Triethylamin als Abfangbase verwendet (#1).^[163] Allerdings konnte hier kein Umsatz des Azadecalins **237** konstatiert werden. Gleiches wurde in experimentellen Untersuchungen zur Synthese des entsprechenden *tert*-Butyl-diphenylsiloxans beobachtet (#2, #3). In Anlehnung an Vorschriften von *S. Hanessian*^[164] und *S. K. Chaudhary*^[163] konnte sowohl mit Dimethylethylamin als auch mit Imidazol als Base keine Reaktion eingeleitet werden. Probleme von Silylierungsreaktionen an substituierten Azadecalinsystemen wurden bereits in der Doktorarbeit von *P. Böhle* beschrieben,^[72] und sollten daher durch die Etablierung von Benzylethern ersetzt werden. Da für die *O*-Benzylierung jedoch, zur Vermeidung von *N*-Benzylierungsprodukten, eine vorherige Allylierung am ringinternen Stickstoff notwendig ist,^[94] sollte zuerst die *N*-Allylierung vorgezogen werden.

Unter den Bedingungen einer Iridium-katalysierten AAA sollte untersucht werden, ob der ringinterne Stickstoff als Nukleophil in dieser Reaktion auftreten kann. Dabei wurden die erst kürzlich zuvor veröffentlichten Bedingungen von *S. P. Marsden* angewendet, unter welchen α -Aminosäureester als polare Nukleophile erfolgreich mit Allylcarbonaten diastereoselektiv umgesetzt werden konnten (s. Schema 6.4).^[165]

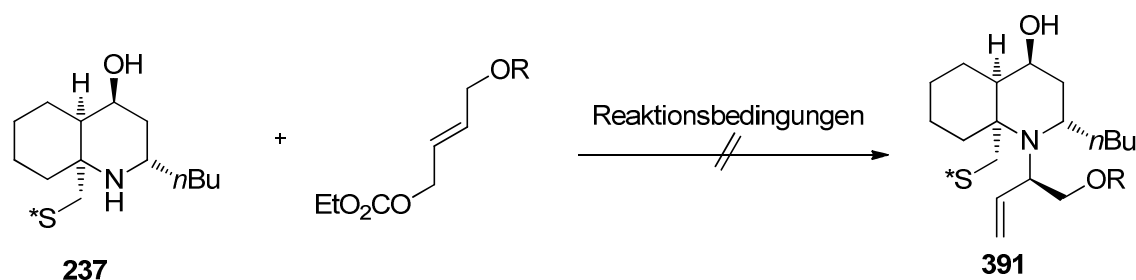


Schema 6.4: AAA von Aminosäureestern von *S. P. Marsden*.^[165]

In den experimentellen Untersuchungen von *S. P. Marsden* stellte sich dabei heraus, dass zum einen das polare Lösungsmittel DMSO und zum anderen der Komplex [Ir(dbcot)Cl]₂ **326** als Precursor für den luftstabilen Iridium-Katalysator entscheidend für eine hohe Umsatzrate sind. In guten Ausbeuten und hoch diastereoselektiv konnte unter diesen Reaktionsbedingungen der ungeschützte Serinester **388** mit dem Cinnamylcarbonat **364** und dem oxygenierten Allylcarbonat **354** zu den verzweigten Allylaminen **389** bzw. **390** umgesetzt werden.

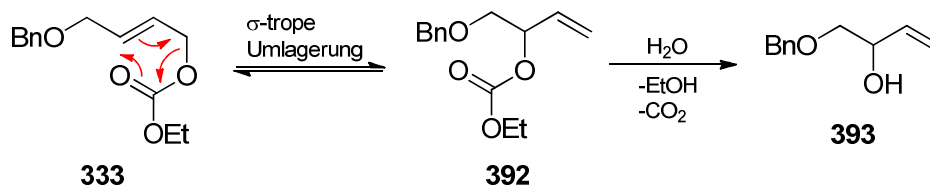
Da diese Methode auch an weiteren funktionalisierten Aminosäurederivaten angewendet werden konnte, sollte die Generalität auch mit dem Bicyclus **237** überprüft werden. In Abweichung zu *S. P. Marsden*^[165] wurden bei den in Tabelle 6.2 zusammengefassten Experimenten auf die Zugabe von K₃PO₄ verzichtet, da der Bicyclus nicht in Form eines Ammoniumsalzes vorliegt. Nach 24 h Rühren bei 55 °C konnte, unter Variation des Allylsubstrates, kein Umsatz des Bicyclus **237** festgestellt werden. Ebenfalls konnte das trityl- (#2) und das unsubstituierte Allylcarbonat (#3) quantitativ isoliert werden.

Tabelle 6.2: Studien zur AAA am Azadecalin **237** zur Darstellung des Diastereomers **391**.



#	R	Reaktionsbedingungen	LM	Temp.	Ausbeute [%]	Umsatz 237 [%]
1	Bn	0.02 Äq. [Ir(dbcot)Cl] ₂ , 0.04 Äq. (<i>R</i>)- L1 , 0.04 Äq. <i>n</i> -Butylamin	DMSO	55°C	0	0
2	Tr	0.02 Äq. [Ir(dbcot)Cl] ₂ , 0.04 Äq. (<i>R</i>)- L1 , 0.04 Äq. <i>n</i> -Butylamin	DMSO	55°C	0	0
3	H	0.02 Äq. [Ir(dbcot)Cl] ₂ , 0.04 Äq. (<i>R</i>)- L1 , 0.04 Äq. <i>n</i> -Butylamin	DMSO	55°C	0	0
4	Bn	0.02 Äq. [Ir(cod)Cl] ₂ , 0.04 Äq. (<i>R</i>)- L1 , 0.08 Äq. TBD	THF	RT	0	0
5	Bn	0.04 Äq. Iridiumkomplex 327	THF	RT	0	0

Lediglich im Falle des benzylierten Allylsubstrats **333** (Tabelle 6.2, #1) konnte eine Zersetzung zum Allylalkohol **393** beobachtet werden, welcher nach Abgleich der analytischen Literaturdaten identifiziert werden konnte.^[166] Ein möglicher Mechanismus, der die Bildung des Allylalkohols **393** erklärt, wird in Schema 6.5 vorgestellt. Aufgrund des nicht reagierenden Nukleophils **237** ist eine langsam verlaufende thermische σ -trope- Umlagerung zum verzweigten Allylcarbonat **392** denkbar. Dieses wiederum kann thermisch oder hydrolytisch zum Alkohol **393** decarboxyliert werden.

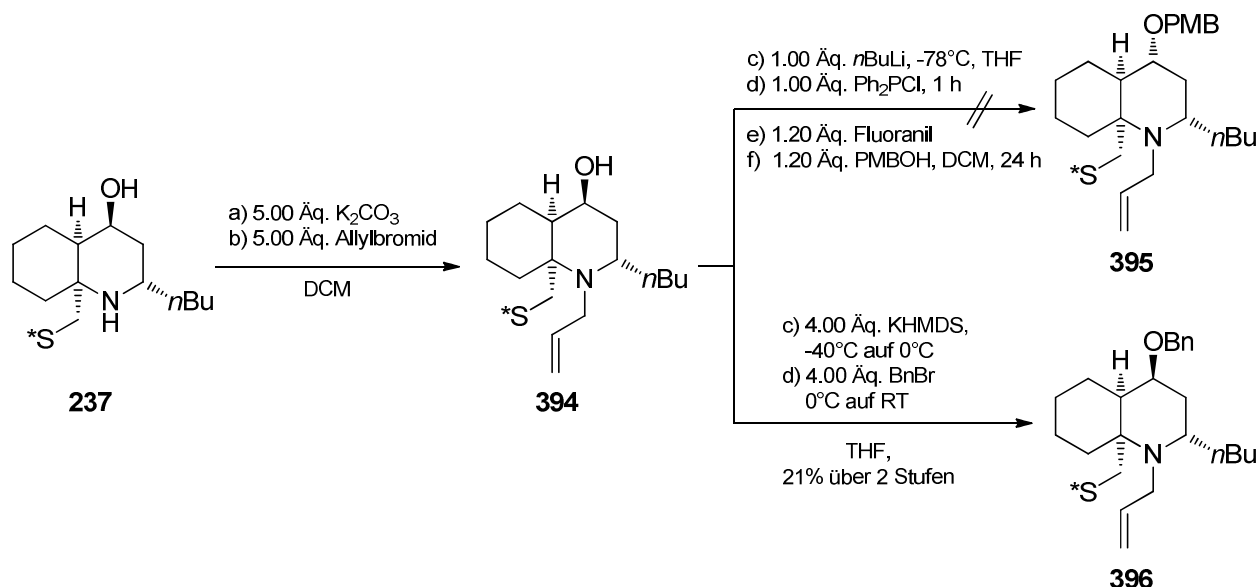


Schema 6.5: Postulierter Mechanismus zur Entstehung des Allylalkohols **393**.

Weitere Versuche zur AAA mit **237** als Aza-Nukleophil unter Bedingungen von C. Gnamm (#4, Tabelle 6.2) und unter Verwendung des katalytisch aktiven, kationischen Iridium-

Komplexes **327** (#5) führten ebenfalls zu keinem Umsatz von **237** und bestätigten lediglich den in Schema 6.5 gezeigten Zerfallsweg von **333**.

Aufgrund der zu geringen Nukleophilie des ringinternen Stickstoffs, sollte dieser nun über eine Substitutionsreaktion mit Allylbromid zum unsubstituierten Allylamin **394** umgesetzt werden. Dabei konnte unter Bedingungen von *G. A. Molander*^[167] das Azadecalin **237** vollständig zum Allylamin **394** umgesetzt werden (s. Schema 6.6).



Schema 6.6: Synthese des allseits geschützten Azadecalins **396**.

Das 1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte dabei fast ausschließlich die zu erwartenden Signale des gewünschten Produktes **394** (s. Abb. 6.2). Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5.702$ ppm resultierte dabei aus dem olefinischen Proton (magenta) ein dddd, welches mit den geminalen Protonen (türkis, $\delta = 5.053$ ppm, H_2) und den benachbarten Protonen (oliv, $\delta = 3.407$ ppm, H) über eine 3J -Kopplung korreliert.

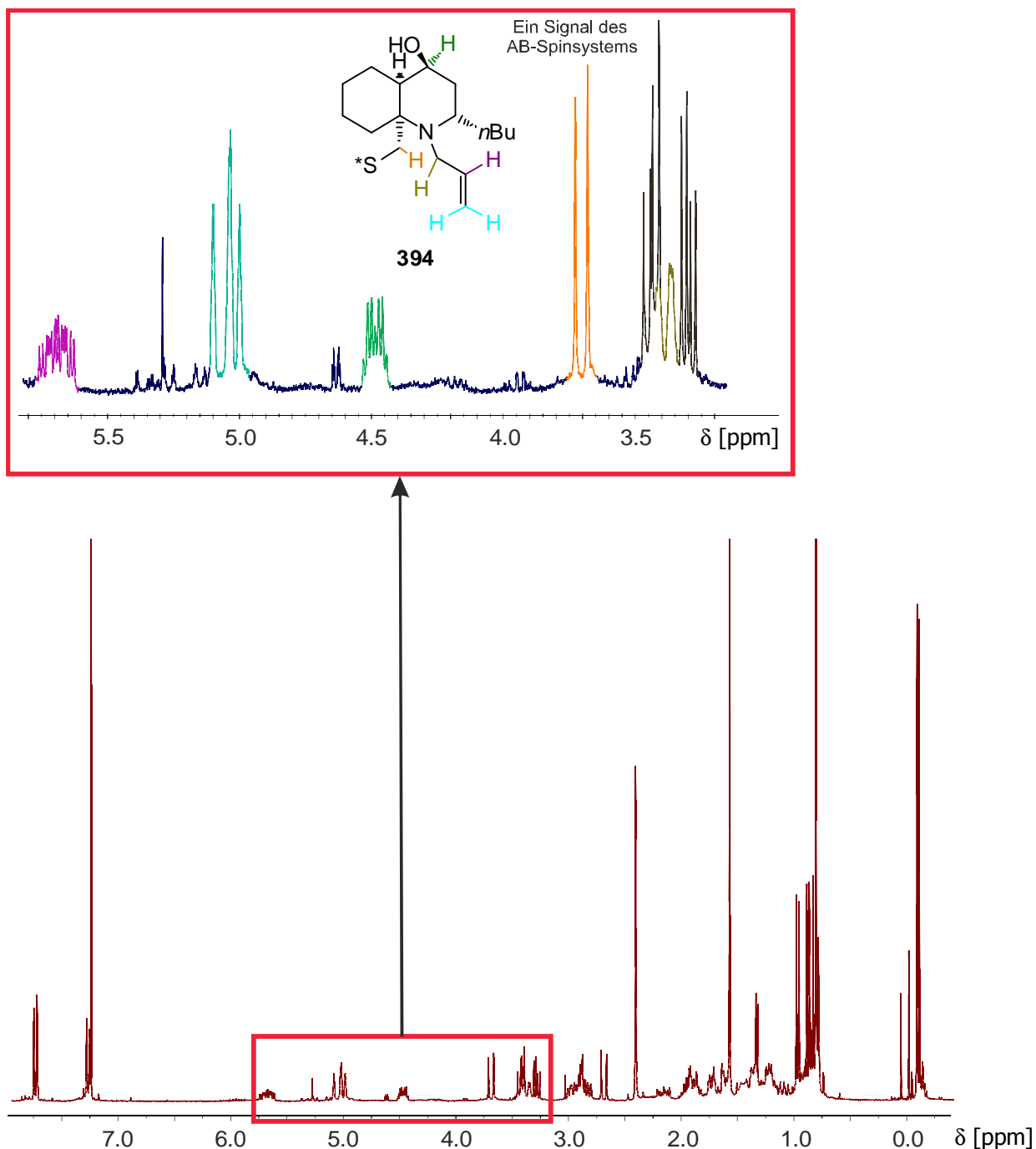
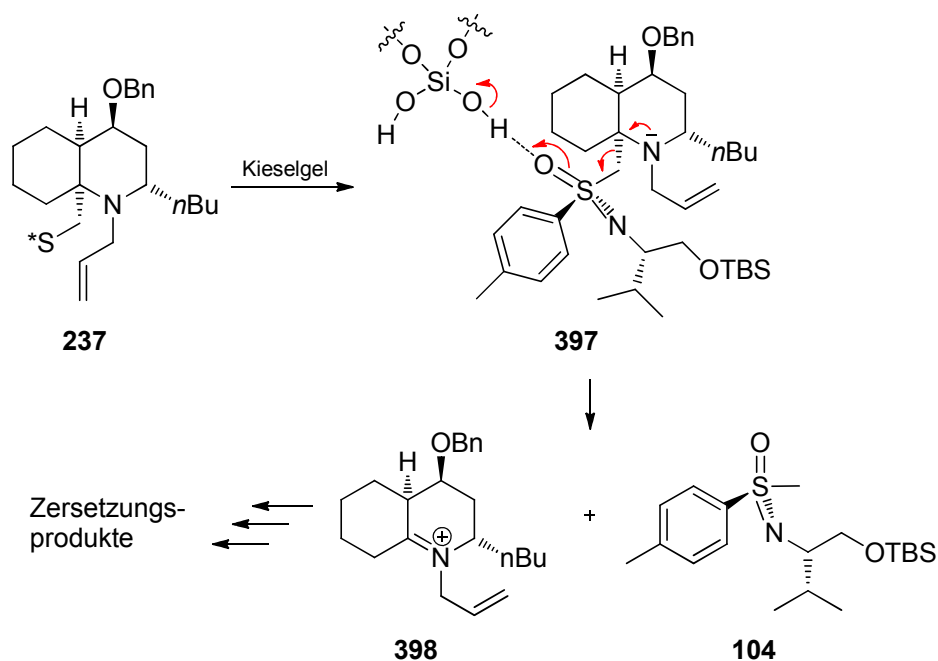


Abbildung 6.2: ^1H -NMR-Spektrum der Rohsubstanz **394**.

Eine direkte Umsetzung des Rohprodukts **394** nach *T. Mukaiyama* unter Mitsunobu-artigen Bedingungen zum PMB-geschützten Benzylether **395** hätte den Vorteil, eine Benzylschutzgruppe unter Inversion der Konfiguration zu etablieren.^[168] Dadurch würde bereits die geforderte absolute Konfiguration von C4 der Zielmoleküle Cyclindricin H und I erreicht. Allerdings zeigte das intermediär gebildete Alkoxydiphenylphosphin keine ausreichende Reaktivität, um nach Aktivierung mit Fluoranil eine nukleophile Substitution

mit *p*-Methoxybenzylalkohol einzugehen. Es konnte lediglich ein unübersichtliches Spektrum diverser Nebenprodukte erhalten werden, welches nicht aufgeklärt werden konnte.

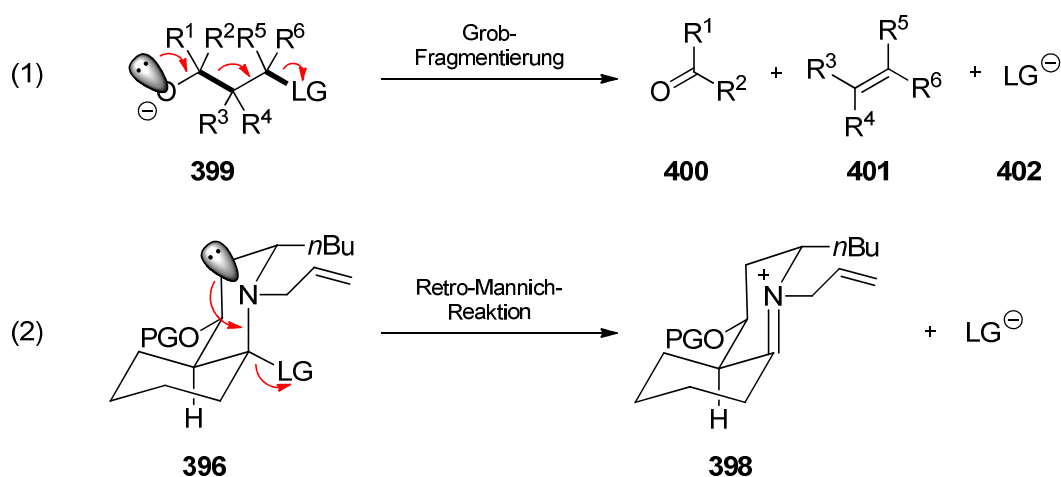
Daraufhin wurde die Benzylierungsreaktion des Rohprodukts **394** unter Bedingungen von *F. Gerstmann* vollzogen, wobei hier die Verwendung von KHMDS als Base essentiell für den Erfolg der Ethersynthese ist.^[94] Nach 90 min Rühren bei RT war die Reaktion vollständig zu **396** umgesetzt, wobei im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes **396** neben Signalen des gewünschten Produkts, auch die Bildung von HMDS und Benzylalkohol bzw. Benzylbromid nachgewiesen werden konnte. Bei der anschließenden flashchromatographischen Aufreinigung auf Kieselgel konnten hier unerwarteter Weise lediglich in 21%-iger Ausbeute das gewünschte Produkt erhalten werden. Hingegen wurde in 56%-iger Ausbeute Methylsulfoximin **104** isoliert, welches während des chromatographischen Prozesses als Zersetzungsprodukt aus **397** entstanden sein muss. Ein möglicher Mechanismus hierzu wird im folgenden Schema 6.7 vorgestellt.



Schema 6.7: Zersetzungskaskade unter Generierung des Methylsulfoximins **104**.

Ausgehend vom Decalin **396** koordiniert das saure Kieselgel am Sulfoxid-Sauerstoff des Sulfoximins, wodurch elektronisch eine Push-Pull-Situation im Komplex **397** entsteht. Der elektronenreiche Allyl-substituierte Stickstoff kann folglich über eine Aza-Grob-artige Fragmentierung bzw. einer Retro-Mannich-Reaktion das Iminiumion **398** generieren, welches anschließend über nicht aufzuklärende Reaktionskanäle weiteren Zersetzungsreaktionen unterliegt. Des weiteren bildet sich unter Spaltung der C α -C β -Bindung das methylierte Sulfoximin **104**, welches in hoher Ausbeute isoliert wird.

Voraussetzung für den Ablauf einer konzertierten Grob-Fragmentierung sind strukturelle und stereoelektronische Aspekte des vorliegenden Substrates. Wie in Schema 6.8 (1) gezeigt, sind eine *anti*-periplanare Anordnung des freien Elektronenpaares am Sauerstoff sowie ebenfalls *anti*-periplanare Anordnungen der C1-Y- und der C2-C3- σ -Bindungen für eine größtmögliche Orbitalüberlappung im Übergangszustand der p-Orbitale in der neu gebildeten π -Bindung erforderlich.^[169] Solche all-*anti*-periplanare Anordnungen können in Ringsystemen fixiert vorliegen, wobei die Fragmentierung solcher Systeme beispielsweise basisch- oder sauerkatalysiert initiiert werden kann.^[170-171]

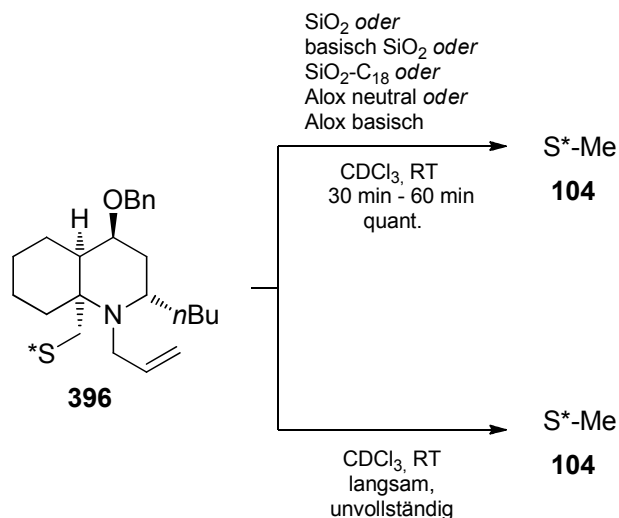


Schema 6.8: Stereochemische Voraussetzungen für eine konzertierte Grob-Fragmentierung.

Im zu betrachtenden Fall des Übergangszustandes der Retro-Mannich-Reaktion von **396**, welcher ein Spezialfall der Grob-Fragmentierung darstellt,^[172] würde das bedeuten, dass eine *anti*-periplanare Konformation des Stickstoff-lone-pairs zur Abgangsgruppe LG vorliegen muss (s. Schema 6.8, (2)). Diese geometrische Anordnung lässt sich aus der Kristallstruktur von **237** plausibel herleiten (s. Abb. 6.1, Kapitel 6.1).

Weitere Säulenmaterialien zeigten ein ähnliches Verhalten: katalytische Mengen an Kieselgel reichten aus, um nach 30 min – 60 min eine komplette Zersetzung von **396** zum Methylsulfoximin **104** einzuleiten (s. Schema 6.9). Kernresonanzspektroskopisch konnte nachgewiesen werden, dass mit 1% Dimethylethylamin versetztes basisches Kieselgel sowie mit Reversed-Phase-Kieselgel $\text{SiO}_2\text{-C}_{18}$ quantitativ Methylsulfoximin **104** bildete. Auch die in der Chromatographie verwendeten Aluminiumoxid-Materialien (neutral und basisch) induzierten dieselbe Fragmentierung. Wie säureempfindlich die elektronenreich-substituierten Azadecaline der Gestalt **396** sind, zeigt auch ein Langzeitexperiment in destilliertem

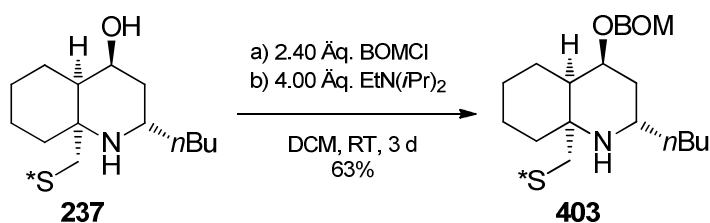
Deuterochloroform CDCl_3 , welches ebenfalls nach mehreren Tagen, wenn auch unvollständig, zu Methylsulfoximin **104** umgesetzt wird.



Schema 6.9: Fragmentierung des Azadecalins **396**.

Dass bei der Retro-Mannich-Reaktion der elektronenreiche Stickstoff das entscheidende Merkmal darstellt, zeigt auch der Versuch, den Vorläufer **394** chromatographisch zu isolieren. Hierbei konnten neben 77% Methylsulfoximin **104** lediglich 14% des gewünschten Produktes **394** als nicht ganz saubere Verbindung isoliert werden.

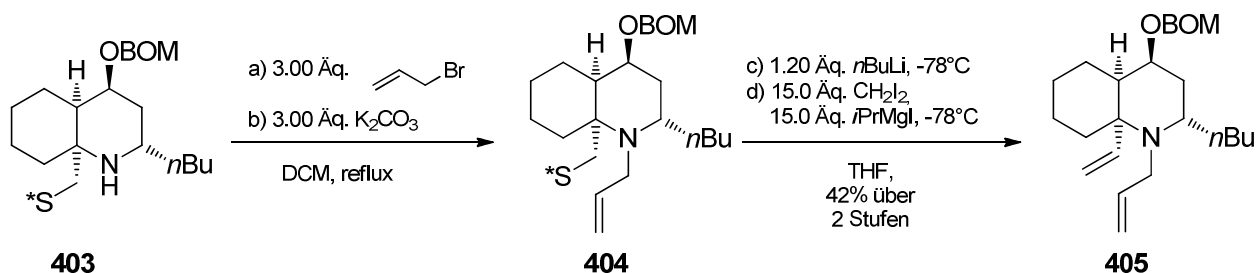
Aufgrund dieser extremen Labilität von *N*-Donor-substituierten Azadecalinen sollte im Folgenden zunächst am Sauerstoff über eine selektive Veretherungsreaktion geschützt werden. Nach Isolierung dieses Vorläufers sollte anschließend am Stickstoff quantitativ sauber allyliert werden und das so erhaltene Rohprodukt direkt desulfuriert werden. Als *O*-Substituent wurde der Benzyloxymethylether (BOM) als mögliche Schutzgruppe untersucht, da eine spätere Abspaltung unter hydrogenolytischen Bedingungen simultan mit der Entfernung der Doppelbindung im Pyrrolidinring als reizvoll erscheint.^[173] In Abweichung von *G. Stork* wurden mit 2.40 Äq. frisch destilliertes BOMCl in Gegenwart von 4.00 Äq. Hünig's Base (Diisopropylethylamin) jeweils die doppelten Reagenzienmengen verwendet.^[174]



Schema 6.10: Synthese des Benzyloxymethylethers **403**.

Nach Hydrolyse und flashchromatographischer Aufreinigung konnten 63% des gewünschten Benzylethers **403** elementaranalysenrein isoliert und vollständig charakterisiert werden. Kernresonanzspektroskopisch neue Signale der eingeführten BOM-Gruppe sind, mit einer Kopplungskonstante von 7.0 Hz aufgespaltene, Dubletts der diastereotopen Acetalprotonen im ¹H-NMR-Spektrum, welche bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 4.762$ ppm und $\delta = 4.854$ ppm erscheinen. Das entsprechende Kohlenstoffatom ist im ¹³C-NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 94.12$ ppm zu finden, welches dem Erwartungswert für Acetale entspricht.^[122] Darüber hinaus konnten die ebenfalls diastereotopen benzylichen Protonen als Dublett bei $\delta = 4.605$ ppm und $\delta = 4.634$ ppm mit einer Kopplungskonstante von 11.7 Hz im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

Das nun vorliegende *O*-geschützte Azadecalin **403** sollte nun selektiv und vollständig zum *N*-Allylamin **404** unter Bedingungen von *G. A. Molander* umgesetzt werden.^[167] In Abweichung zur Vorschrift war es notwendig, aufgrund der langsam ablaufenden Reaktion und des volatilen Allylbromids, alle 24 h ein weiteres Äquivalent Allylbromid zuzutropfen (s. Schema 6.11). Nach insgesamt fünf Tagen erhitzen zum Rückfluss war das Amin **403** vollständig allyliert und konnte nach einer wässrigen Aufarbeitung mittels zweidimensionaler Kernresonanzspektroskopie strukturell verifiziert werden.



Schema 6.11: *N*-Allylierung von **403** und anschließende Auxiliarabspaltung zum Dien **405**.

Der vollständig geschützte Bicyclus **404** sollte nun nach *P. Bühle* Carben-induziert desulfuriert werden (s. Schema 6.11).^[54] Dazu wurde in einer Inversapparatur die Magnesium-Carbenoid/Carben-Lösung vorgelegt und tropfenweise bei -78°C mit dem lithiierten Sulfoximin versetzt. Nach sechsstündigem Rühren bei gleicher Temperatur und

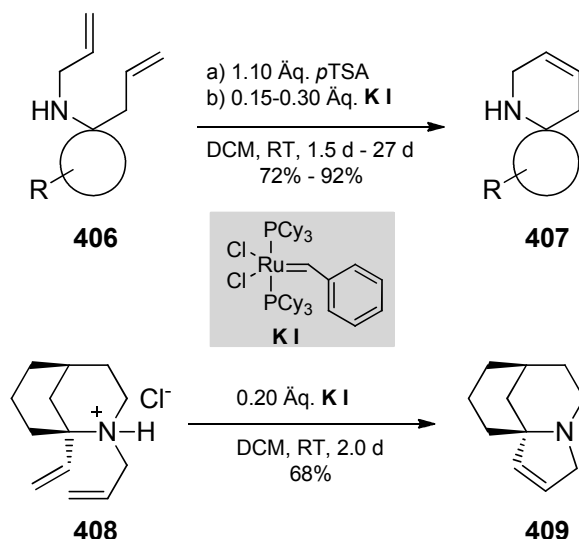
langsamen Erwärmen über Nacht auf RT konnte nach wässriger Aufarbeitung im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts das gewünschte angular vinylsubstituierte Decalin **405** nachgewiesen werden. Darüber hinaus enthielt die Rohmischung nicht umgesetztes Edukt im Verhältnis Produkt(**405**)/Edukt(**404**) = 5:1 und geringe Mengen an Sulfinamid **121** und Methylsulfoximin **104**. Nach einer flashchromatographischen Aufarbeitung konnte in 42%-iger Ausbeute über zwei Stufen der desulfurierte Bicyclus **405** isoliert und vollständig charakterisiert werden. Außerdem wurden Sulfinamid **121** und Methylsulfoximin **104** als Zersetzungsprodukte von **404** als Gemisch isoliert. Um ein Deprotonierungsproblem von **404** als Grund für die moderate Ausbeute auszuschließen, konnte in einem Deuterierungsexperiment nachgewiesen werden, dass nach Lithiierung mit 1.20 Äq. *n*BuLi bei -78°C , 40 min Rühren und anschließender Deuterierung mit MeOH-d_4 , 91% des Edukts diastereomerenrein monodeutert vorliegt. Dadurch erscheint die moderate Ausbeute der Desulfurierung auf die sterische Abschirmung der α -Position und den damit korrespondierenden verlangsamten elektrophilen Angriff des Carbens zurückzuführen zu sein. Mögliche Optimierungsideen wären daher Stabilisierungsmaßnahmen des Carbens, wie beispielsweise eine Temperatursenkung. Aus dem synthetisierten Bicyclus sollte nun via einer Ringschlussmetathese der tricyclische Cylindricingrundkörper dargestellt werden. Studien dazu werden im folgenden Kapitel vorgestellt.

6.3 Studien zur Ringschlussmetathese des Diens **405**

Zur Ringschlussmetathesen von Piperidinen und Pyrrolinen findet man in der Literatur zum Teil widersprüchliche Aussagen und Resultate.

- So wird zum einen beschrieben, dass die Effektivität von Ringschlussmetathesen, welche als Ziel den Aufbau von stickstoffhaltigen Heterocyclen haben, stark von der Substratstruktur (sterisch gehinderte Amine) und von der Basizität der Aminogruppe abhängen.^[175-176] Letzteres basiert auf der Tatsache, dass lone-pair-Elektronen des Stickstoffs durch eine Koordination an das Metallzentrum den Katalysator deaktivieren können.^[175-176] Daher verstehen sich ungeschützte sekundäre und tertiäre Amine prinzipiell als schlechte Metathesesubstrate.^[175, 177] Eine Möglichkeit der Amindeaktivierung stellt, neben der Aminschtzung als Amid, Carbat oder Sulfonamid,^[177-178] die Deaktivierung des Substrates durch eine Protonierung dar. So konnten Metathesen der entsprechenden Ammoniumsalze^[177, 179] bzw. des freien Amins in Gegenwart von *p*TSA,^[180-182] TFA,^[182-183] oder Lewis-Säuren^[184] realisiert

werden. Die über RCM aufgebauten ungeschützten Azaspirocyclen **407** konnten von *D. L. Wright* *p*TSA-vermittelt in guten Ausbeuten unter jedoch sehr langen Reaktionszeiten dargestellt werden (s. Schema 6.12 oben).^[180] Allerdings mussten ungewöhnlich große Katalysatorladungen eingesetzt werden, um über einen langen Zeitraum einen vollständigen Umsatz erreichen zu können. Die zu **406** korrespondierenden *N*-acylierten Amine (nicht im Schema 6.12 gezeigt) konnten innerhalb von 24 h mit 5 mol% Grubbs II-Katalysator **K I** in ähnlichen Ausbeuten umgesetzt werden. Ebenfalls **K I**-katalysiert ließ sich das Hydrochlorid des tertiärenamins **408** zum Indolizidin **409** in 68%-iger Ausbeute von *H. Suzuki* umsetzen (s. Schema 6.12, unten), während das entsprechende freie Amin **408** keine Reaktion zeigte.^[179]

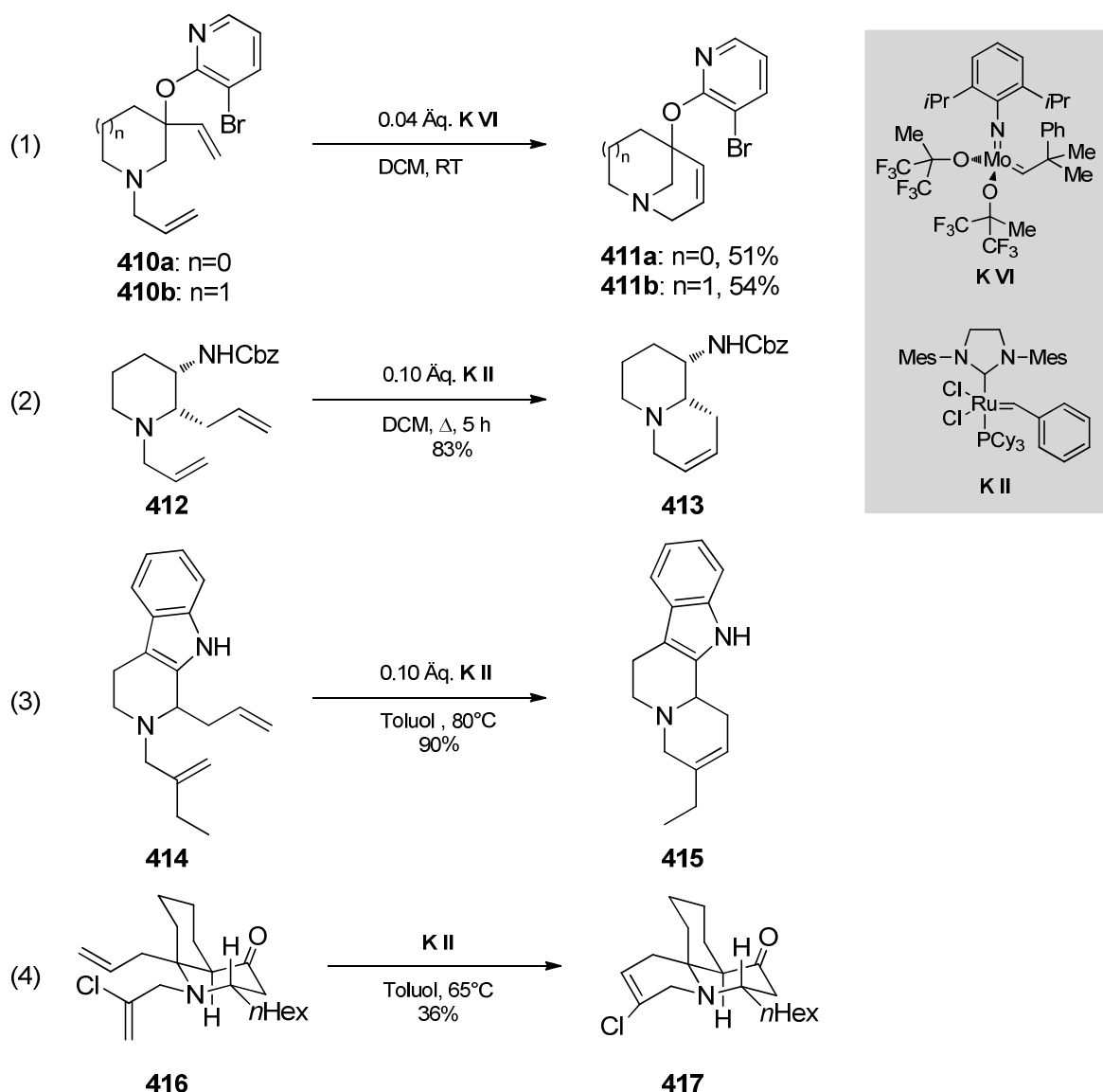


Schema 6.12: RCM unter sauren Bedingungen zu Azapolycyclen von *D. L. Wright* (oben) und *H. Suzuki* (unten).

Beide polycyclischen Aza-Verbindungen **407** und **409** sind strukturell und elektronisch mit dem Cylindricingerüst verwandt und dienen daher als äußerst interessante Reaktionsbeispiele.

- Zum anderen sind zahlreiche Reaktionsbeispiele in der Literatur beschrieben, die offensichtlich diesen Dogmen trotzen und dadurch die Schlussfolgerung zulassen, dass ungeschützte sekundäre und tertiäre elektronenreiche Aminssubstrate nicht zwangsläufig inkompatibel mit Ru-Katalysatoren sind. Gerade bei tertiären Aminen seien vielmehr die Natur des Katalysators und damit dessen funktionelle Gruppentoleranz entscheidend für die Performance.^[176] So konnte die Gruppe von *S. R. Baker* unter Verwendung des abgeschirmten Molybdän-Metallzentrums mit dem Katalysator **K IV** die verbrückten Azabicyclen **411a** und **411b** in Gegenwart des

tertiären Amins in moderaten Ausbeuten synthetisieren (s. Schema 6.13, (1)).^[185] Ebenfalls konnten die Chinolizidin-Gerüste **413** (2) und **415** (3) aus den Aminen **412** und **414** **K II**-katalysiert in guten Ausbeuten synthetisiert werden.^[186-187] Interessanterweise konnte *S. M. Weinreb* im Rahmen seiner Studien zur Synthese des Cylindricins B, das Pyrridochinolin-Grundgerüst **417** (4) über eine **K II**-vermittelte RCM, wenn auch nur in moderater Ausbeute, aufbauen.^[95]

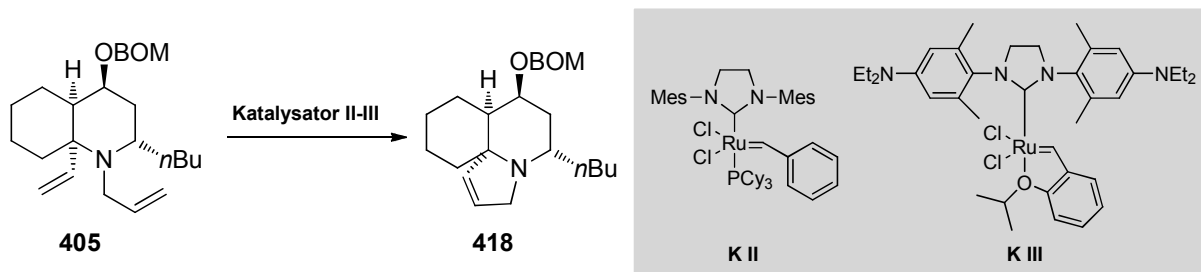


Schema 6.13: In der Literatur beschriebene RCM *N*-allylsubstituierter Piperidinsubstrate unter Konstruktion stickstoffhaltiger Polycyclen.

Aufgrund dieser vielfältigen und teilweise widersprechenden Rechercheergebnisse wurde beschlossen, verschiedene Katalysatoren hinsichtlich deren Effektivität zur RCM am Azadecalin **405** zu untersuchen. Die Resultate der Ringschlussmetathesen, welche alle mit getrockneten und entgasten Lösungsmitteln unter Schlenkbedingungen durchgeführt wurden,

sind in Tabelle 6.3 zusammengefasst und bestätigen die zuvor beschriebene Katalysatorsensitivität von tertiären Aminen als RCM-Substrate.

Tabelle 6.3: Ringschlussmetathesen des Diens **405**.



#	Kat.	Äq.	LM	Konz.	T [°C]	t	Umsatz	Ausbeute ^a
1	K II	0.20	DCM	0.01	RT auf 40	3 d	ja	0
2	K II	0.10	DCM	0.10	RT	2.5 d	fast vollständig	31% ^b
3	K II	0.14	DCM	0.01	RT	1 d	fast vollständig	59%
4	K II	0.03	DCM	0.01	RT	2 d	fast vollständig	48%
5	K III	0.11	Toluol	0.01	RT	3 d	fast vollständig	32%

^aNicht vollständig isoliert. ^bBestimmt aus dem binären Reaktionsgemisch Fraktion B unter der Annahme, das Nebenprodukt sei **419**.

In Abweichung zu *D. L. Wright*^[180] wurde das Azadecalin **405** mit dem aktiveren Grubbs II-Katalysator **K II** in Gegenwart von 1.10 Äq. *p*TSA in DCM zur Reaktion gebracht (s. Tabelle 6.3, #1). Nachdem bei RT keine Reaktion nach 18 h festzustellen war, wurden weitere 0.20 Äq. **K II** zugegeben und die Reaktionslösung auf 40°C zwei Tage bis zum vollständigen Umsatz erwärmt. Eine anschließende flashchromatographische Aufarbeitung lieferte nur nichtidentifizierbare Substanzgemische, welche möglicherweise säureinduziert entstanden sind.

Daraufhin wurde nach *T. L. Suyama*^[186] das freie Amin **405** mit 0.10 Äq. Grubbs-II Katalysator **K II** umgesetzt (Tabelle 6.3, #2). Dabei konnte nach 18 h dünnschichtchromatographisch ein Reaktionsfortschritt festgestellt werden. Nach weiterer portionsweiser Zugabe von insgesamt 0.10 Äq. **K II** wurde nach 60 h ein vollständiger Umsatz festgestellt. Aus einer flashchromatographischen Aufreinigung konnte eine Fraktion **A** erhalten werden, welche aus dem gewünschten tricyclischen Produkt **418** und möglicherweise dem

deallylierten Edukt **419** besteht. Die Masse des Nebenprodukts **419** konnte mittels ESI-MS bei $m/z = 358.5$ $[M(419)+H]^+$ als Basispeak bestätigt werden. Um die Verbindungen voneinander zu separieren, wurden, jeweils unter Änderung des Laufmittels, zwei weitere chromatographische Trennungsprozesse, unter Erhalt der Fraktionen **B** (nach zweiter Chromatographie) und **C** (nach dritter Chromatographie), vollzogen. Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der jeweiligen Fraktionen sind in der folgenden Abbildung 6.3 gezeigt und belegen, dass nach jeder erneuten Chromatographie der Signalsatz des Produkts **418** im Vergleich zu **419** abnimmt. Dabei zeigten die Vinylprotonen von **419** ein AMX-Spinsystem, wobei ein Dublett von Dubletts des Protons H_a bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5.908$ ppm vorzufinden ist. Dieses koppelt jeweils über eine 3J -Kopplung mit den Protonen H_m ($\delta = 5.065$ ppm, 4.4 Hz) und H_x ($\delta = 5.152$ ppm, 7.0 Hz). Ebenfalls sind die Signale der Protonen der oxygenierten Kohlenstoffe c, d und e in den Spektren zugeordnet. Vergleichsweise dazu nimmt die Signalstärke des Tricyclus **418** ab, welches an den olefinischen Signalen von H_{11} ($\delta = 6.248$ ppm) und H_{12} ($\delta = 5.810$ ppm) gut zu erkennen ist.

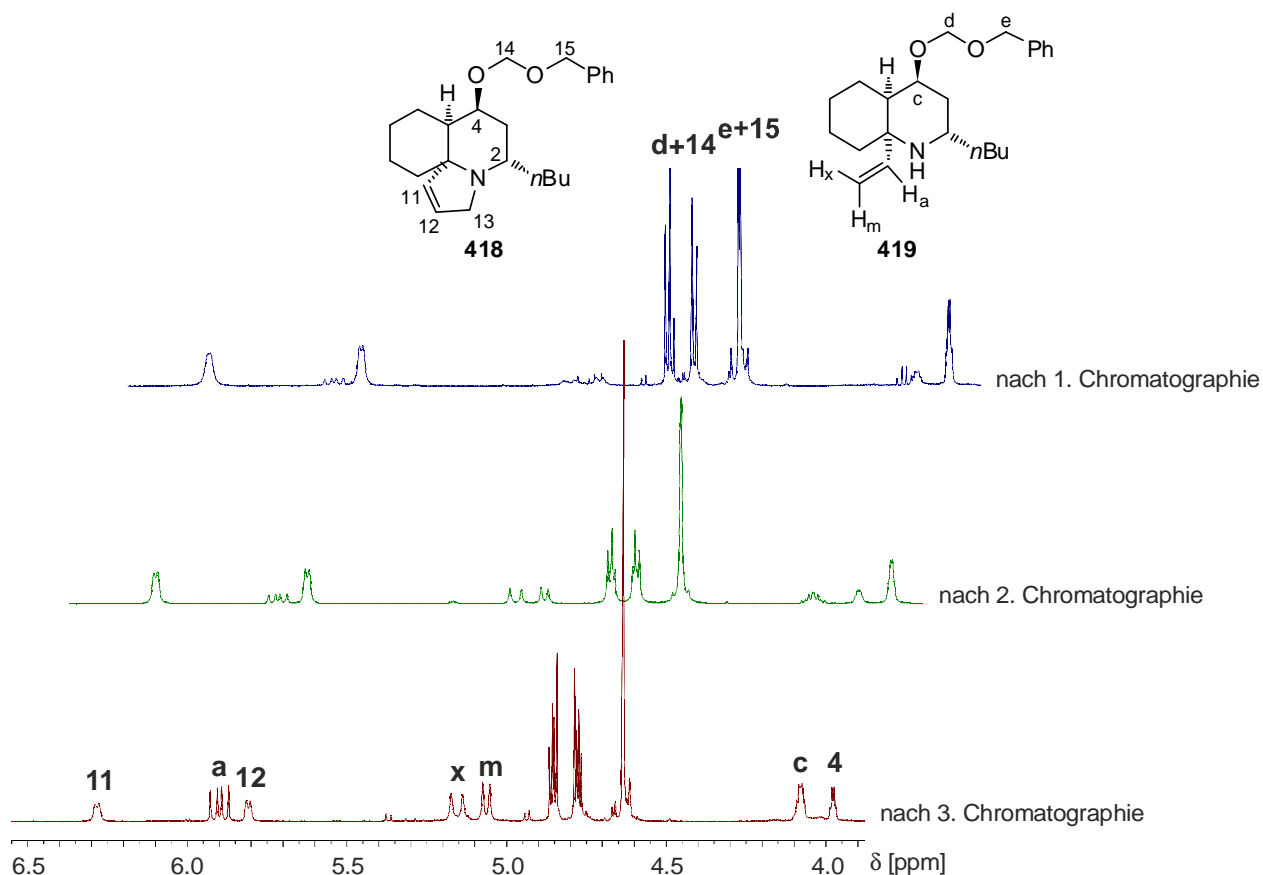


Abbildung 6.3: ^1H -NMR-Spektren der chromatographischen Fraktionen **A**, **B** und **C** gemessen in CDCl_3 .

Da jede chromatographische Aufreinigung zudem mit einem deutlichen Massenverlust verbunden war, könnte das Säulenmaterial ein Grund für die Zersetzung darstellen. Aufgrund

der beobachteten Zersetzung des Tricyclus **418** auf Kieselgel, sollte das Produkt mittels Kristallisation als Prikratsalz isoliert werden. Dazu wurde **418** in DCM/Hexan gelöst und eine äquimolare Menge an Pikrinsäure zugegeben. Nach langsamen Einengen, konnten jedoch nur Einkristalle von Pikrinsäure erhalten werden.

Um die Reaktionsdauer zu erhöhen und die Gefahr von Homokupplungen zu verringern, wurde in einem zweiten Versuch die Katalysatormenge **K II** auf 0.14 Äq. erhöht unter gleichzeitiger Verringerung der Konzentration des Edukts **405** auf 0.01 M (Tabelle 6.3, #3). Nach 20 h wurden erneut 1.00 Äq. **K II** zugegeben, wobei nach insgesamt 23 h ein vollständiger Umsatz des Edukts **405** festgestellt werden konnte. Nach einer chromatographischen Aufreinigung konnte in 59%-iger Ausbeute der gewünschte Tricyclus **418** geringfügig verunreinigt erhalten werden. Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 0.03 Äq. führte zu einer längeren Reaktionsdauer und geringerer Ausbeute (Tabelle 6.3, #4). Die Masse des gewünschten Produktes konnte mittels einer EI-MS-Messung bestätigt werden, wobei bei $m/z = 369$ $[M]^+$ die Molmasse und bei $m/z = 232$ $[M-BOM]^+$ das Fragment der Etherspaltung $[C_{16}H_{26}N]^+$ als Basispeak die tricyclische Struktur verifizieren. Zudem konnte über eine HREI-MS-Bestimmung der Masse $m/z = 369.26844$ $[M]^+$ die Summenformel eindeutig nachgewiesen werden. Charakteristische Signale des Tricyclus **418** konnten im 1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden (s. Abb. 6.4): Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6.284$ ppm und $\delta = 5.810$ ppm wurden jeweils breite Dubletts der olefinischen Protonen des neu aufgebauten Dihydropyrrolrings gefunden, welche eine 3J -Kopplung von 5.7 Hz aufweisen. Die entsprechenden Verschiebungen der Kohlenstoffatome konnten aus einem aufgenommenen HSQC-Spektrum entnommen werden und betragen $\delta = 137.48$ ppm und $\delta = 125.62$ ppm. Darüber hinaus konnte im HSQC eine Kreuzkorrelation bei $\delta = 50.27$ ppm/3.358 ppm beobachtet werden, welches dem Kohlenstoff an der Position C13 zugeordnet werden konnte.

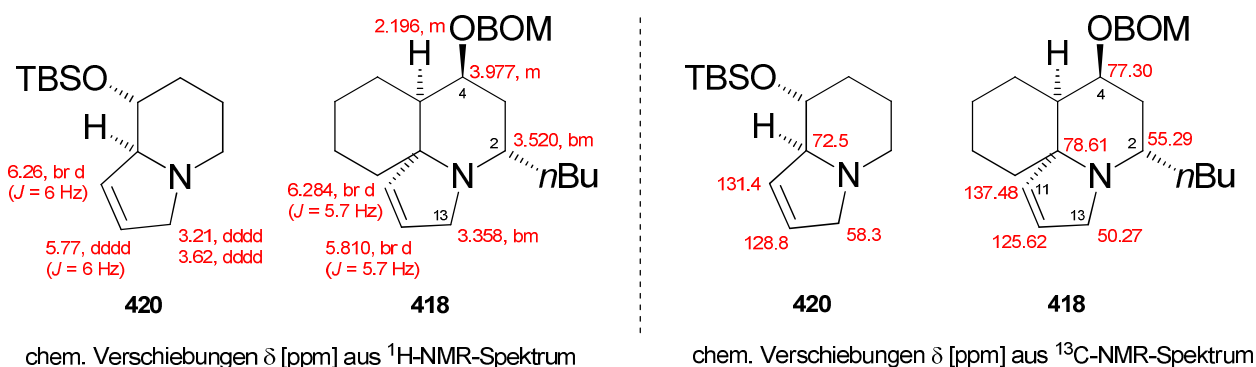


Abbildung 6.4: Vergleich der 1H - und ^{13}C -NMR-Signale des Hexahydroindolizidins **420**^[188] und des Pentahydroindolizidins **418**.

Vergleicht man die gemessenen chemischen Verschiebungen des Pyrrolin-Rings von **418** mit denen des literaturbekannten Indolizidins **420**,^[188] so liegen vor allem die Signale des Protonen-NMR-Spektrums in guter Übereinstimmung. Auch die beobachtete ³J-Kopplungskonstante der *cis*-konfigurierten Protonen der Doppelbindung von ³J = 5.7 Hz, legt die Vermutung nahe, dass es sich bei den gemessenen Signalen von **418** tatsächlich um den gewünschten Pyrrolinring handelt. Die im ¹³C-NMR-Spektrum beobachtete größere Abweichung des Kohlenstoffs C11 kann durch die Verknüpfung zum starren quartären Kohlenstoff erklärt werden, welcher zu einer vergleichsweise stärkeren Entschirmung des Kohlenstoffs C11 führt.

Daraufhin wurde ein langzeitstabilerer von A. H. Hoveyda abgeleiteter Katalysator **K III** in der RCM untersucht (s. Tabelle 6.3, #5). Zum einen entfällt bei Hoveyda-Katalysatoren generell der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der RCM, die Dissoziation von Tricyclohexylphosphin, und zum anderen unterscheidet sich **K III** von **K II** elektronisch, da dieser zudem durch Dimethylamin-Substituenten ein elektronenreiches Carben aufweist.^[189-190] In Gegenwart von 0.11 Äq. des Katalysators **K III** wurde in DCM bei RT die RCM vollzogen. Da nach 20 h kein Umsatzfortschritt mehr festgestellt werden konnte, wurden daraufhin weitere 0.11 Äq. **K III** zugegeben. Nach insgesamt drei Tagen wurde die vollständig umgesetzte Reaktion chromatographisch aufgearbeitet, wobei in 32%-iger Ausbeute das gewünschte Produkt erhalten wurde. Die Reaktion verlief dabei deutlich selektiver als mit **K II**, welches dem ¹H-NMR Spektrum des Rohprodukts entnommen werden konnte. Die stark verbreiterten Protonensignale, welche sich in Nachbarschaft zum Stickstoff befinden, könnten dabei durch Konformationsänderungen des Sessels oder aufgrund einer Stickstoff-Inversion verursacht werden. Stickstoff-Inversionen an Chinolizidin-Systemen^[191-193] und 1-Azaspirocyclen^[194] sind bereits mehrfach in der Literatur beschrieben, wobei die Grundzustandsenergien der jeweiligen Konformere 8 kcal/mol < ΔG_K < 25 kcal/mol relativ zum energieärmsten Konformer, betragen können. Aufgrund dessen wurde eine Hochtemperaturmessung des ¹H-NMR in Toluol-d₈ durchgeführt, wodurch eine verbesserte Feinaufspaltung der Signale erzielt werden sollte (s. Abb. 6.5). Bei 370 K wurde dabei die beste Auflösung erzielt, was sich vor allem an den Protonensignalen des Pyrrolin- und Piperidinrings erkennen lässt. Eine Messung bei höheren Temperaturen in 1,1,2,2-Tratrachlorethan-d₂ führte zu keiner besseren Aufspaltung.

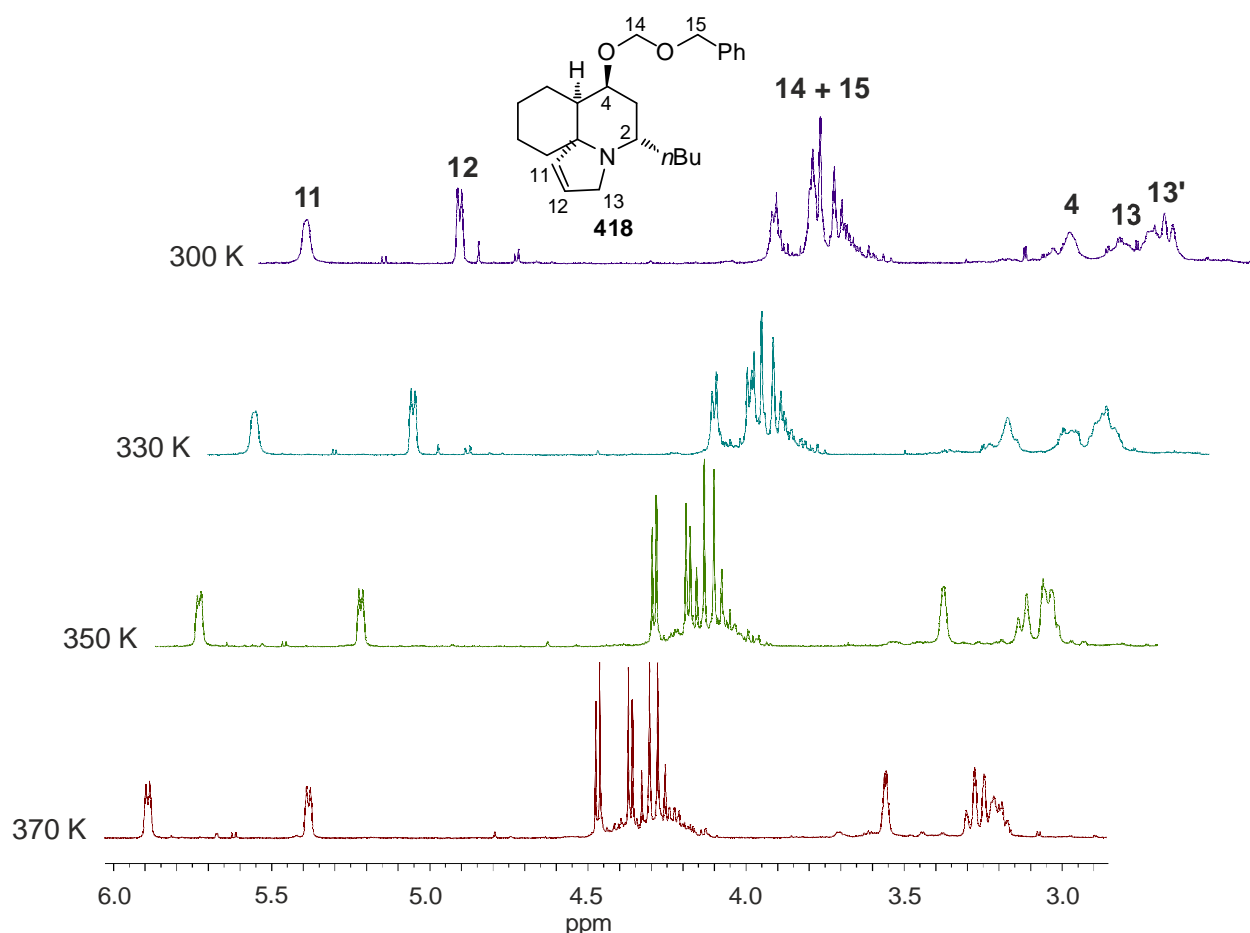


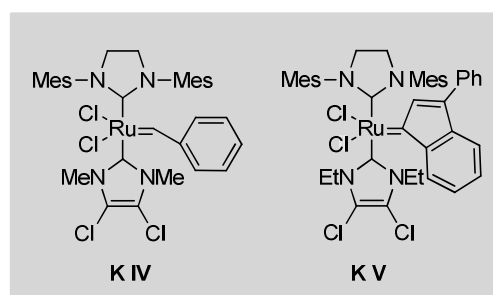
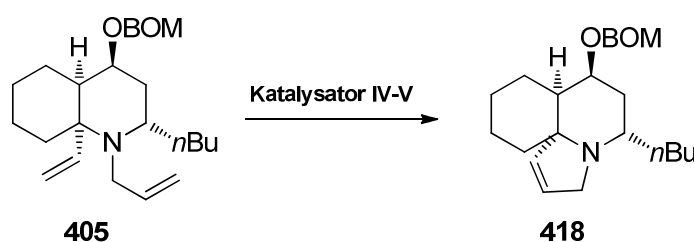
Abbildung 6.5: Hochtemperaturmessungen von ^1H -NMR-Spektren des Tricyclus **418** in Toluol- d_8 .

Aus diesem HT-Experiment konnte ebenfalls entnommen werden, dass der Tricyclus **418** bei Temperaturen bis 97°C stabil ist. Daher konnten zur Optimierung der RCM die Bis[(NHC)(NHC_{EWG})]-Ruthenium-Komplexe **K IV** und **K V** von *H. Plenio*, welche zur Initiierung Temperaturen von 80°C erfordern, untersucht werden (s. Tabelle 6.4).^[195-197] Deren hohe katalytische Aktivität, mit der selbst sterisch gehinderte Substrate zu tetra-substituierten Olefinen umgesetzt werden können, lässt sich dabei auf die ausgeprägte Stabilität der entsprechenden Präkatalysatoren zurückführen.^[196] Elektronisch unterscheiden sich **K IV** und **K V** aufgrund des stärkeren Donor-Effekts des Indenylidens im Vergleich zu Benzyliden.

In Anlehnung an *H. Plenio*^[197] wurden 0.01 Äq. des Komplexes **K IV** in Toluol mit dem Dien **405** auf 80°C erwärmt (Tabelle 6.4, #1). Nach jeweils 24 h wurden weitere 0.01 Äq. des Katalysators **K IV** zugegeben und nach insgesamt drei Tagen wurde die Reaktionslösung chromatographisch aufgearbeitet. Dabei konnten in 38%-iger Ausbeute der Tricyclus **418** mit geringer Verunreinigung erhalten und 36% des Eduktes reisoliert werden. Die Ausbeute konnte mit Komplex **K V** deutlich gesteigert werden (Tabelle 6.4, #2). Hierbei wurden nach

H. Plenio^[196] 0.01 Äq. des Katalysators in eine 0.02 M konzentrierte, auf 80°C erwärmte, Lösung mit Dien **405** zur Reaktion gebracht. Nach 20 h wurden nochmals 0.03 Äq. **K V** zugegeben und insgesamt 44 h bei gleicher Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach flashchromatographischer Aufreinigung wurden in 82%-iger Ausbeute leicht verunreinigter Tricyclus **418** erhalten. Unter diesen Bedingungen sollte nun ein Upscaling des 125 µmol-Ansatzes (#2) auf einen 740 µmol Ansatz erfolgen (#3). Unter Beibehaltung der Konzentration von 0.01 M wurde unter den zuvor beschriebenen Bedingungen das Dien **405** mit 0.02 Äq. **K V** versetzt und jeweils nach 24 h Rühren weitere 0.02 Äq. **K V** nachgegeben. Die Reaktion war nach insgesamt 68 h fast vollständig umgesetzt und wurde einer flashchromatographischen Aufreinigung unterzogen. Hierbei gelang es trotz mehrfacher Chromatographie nicht, das Produkt sauber zu isolieren. Auch eine Trennung auf neutralem Aluminiumoxid konnte eine Zersetzung nicht vermeiden.

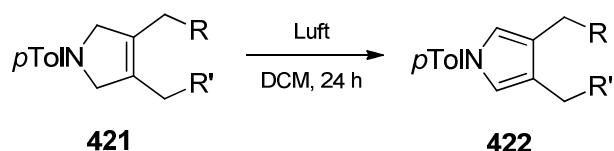
Tabelle 6.4: RCM des Diens unter Verwendung der Bis[(NHC)(NHC_{EWG})]-Katalysatoren **K IV** und **K V**.



#	Kat.	Äq.	LM	konz.	T [°C]	t	Umsatz	Ausbeute
1	K IV	0.01	Toluol	0.28	RT auf 80	3 d	nicht vollständig	38%
2 ^a	K V	0.01	Toluol	0.02	80	1.8 d	fast vollständig	82%
3 ^b	K V	0.02	Toluol	0.02	80	2.8 d	fast vollständig	n.b.

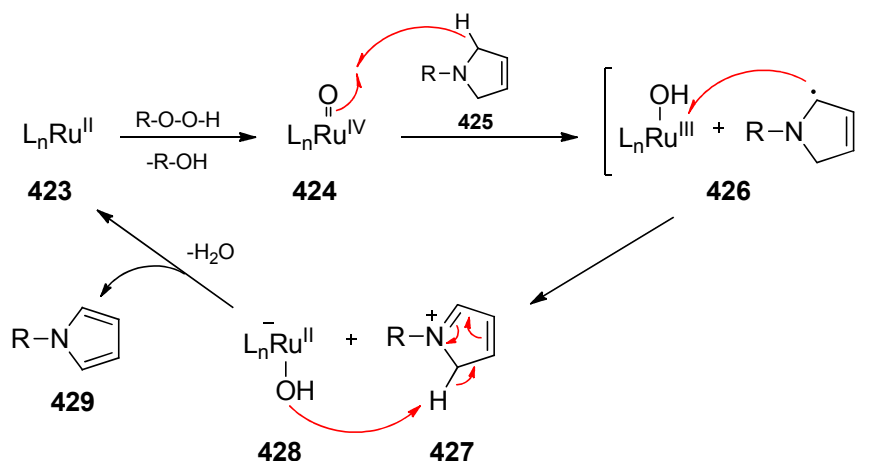
^aAnsatz: 125 µmol **405**. ^bAnsatz: 740 µmol **405**.

Die verzeichnete Zersetzungsreaktion von **418** könnte über eine oxidative Aromatisierung zum entsprechenden Pyrrol erfolgen. Nach *J. M. Ignacio*, der eine vollständige Oxidation von *N*-Aryl-3,4-dihydropyrrolen **421** mit Luft zu den entsprechenden Pyrrolen **422** beschrieb,^[198] könnte hier unter aeroben Bedingungen eine Oxidation von **415** eingetreten sein (s. Schema 6.14).



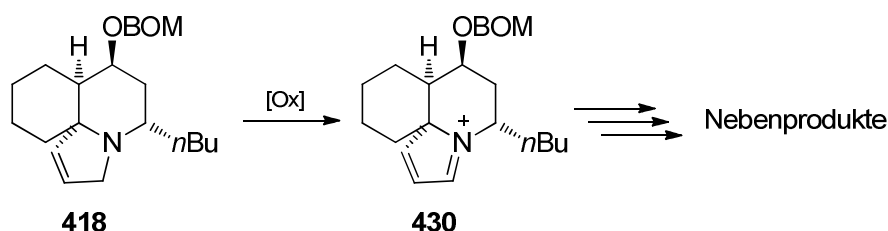
Schema 6.14: Aerobe Oxidation von 3,4-Dihydropyrrolen **421** zu den Pyrrolen **422**.

Außerdem ist von Ru(II)-Komplexen **423** bekannt, dass sie mit Peroxiden zu Ru(IV)-oxo-Komplexen **424** reagieren können, welche wiederum in der Lage sind, C-H-Bindungen homolytisch zu spalten (s. Schema 6.15).^[199] Nach Abstraktion des Wasserstoffradikals aus **425** wird das freie Radikal **426** unter Abgabe eines Elektrons auf den Ruthenium(III)-Komplex zum sauren Iminium-Ion **427** oxidiert.^[200] Anschließend wird über eine Säure-Base-Reaktion das Pyrrol **429**, unter Regeneration des Ru(II)-Komplexes **423**, gebildet.^[200]



Schema 6.15: Oxidative Aromatisierung mit Ru(II)-Komplexen und Hydroperoxiden nach B. Schmidt.

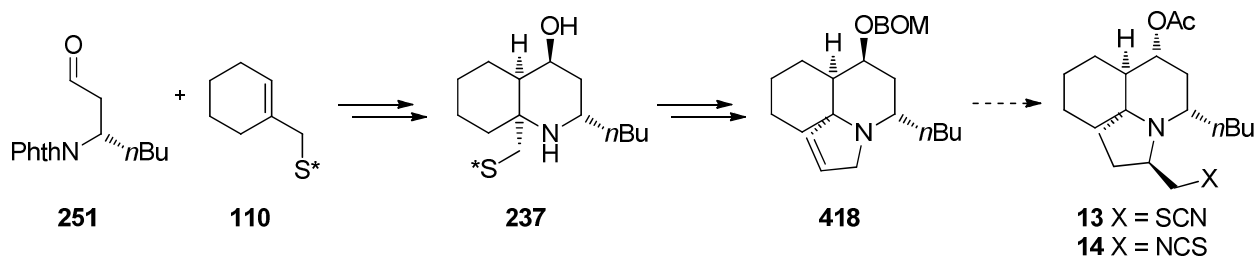
Daher ist es denkbar, dass während der Flashchromatographie mit Pressluft ein oxidativer Schritt die Zersetzung eingeleitet hat (s. Schema 6.16). Dieser könnte entweder durch Luftsauerstoff oder durch Restmengen an Ru(II)-Komplexen **423** eingeleitet worden sein. Dabei wäre die Bildung des Iminiums **430** denkbar, welches über unbekannte Reaktionskanäle weiterreagiert.



Schema 6.16: Möglicher Zerfallsweg von Tricyclus **418**.

Zur Vermeidung der oxidativen Zersetzungen wären daher inerte chromatographische Aufreinigungen des Rohprodukts **418** sowie spezielle Aufreinigungstechniken zur vollständigen Entfernung der Ruthenium-Komplexe wünschenswert. Denkbar wäre hier zum Beispiel der Einsatz von polaren Isocyaniden, wie $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{K}$, welches durch Koordination an den Ruthenium-Katalysator einen unlöslichen Komplex bildet.^[201] Dieser kann anschließend mittels einer Filtration über Kieselgel abgetrennt werden. Weitere Möglichkeiten zur Entfernung von Ruthenium-Verunreinigungen sind eine wässrige Aufarbeitung mit Tris(hydroxymethyl)phosphin $\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, welches Rutheniumreste in die wässrige Phase überführt,^[202] der Einsatz von Aktivkohle auf Kieselgel,^[203] eine basische Cystein-Lösung^[204] oder Amin-funktionalisierte mesoporöse Silikate.^[205]

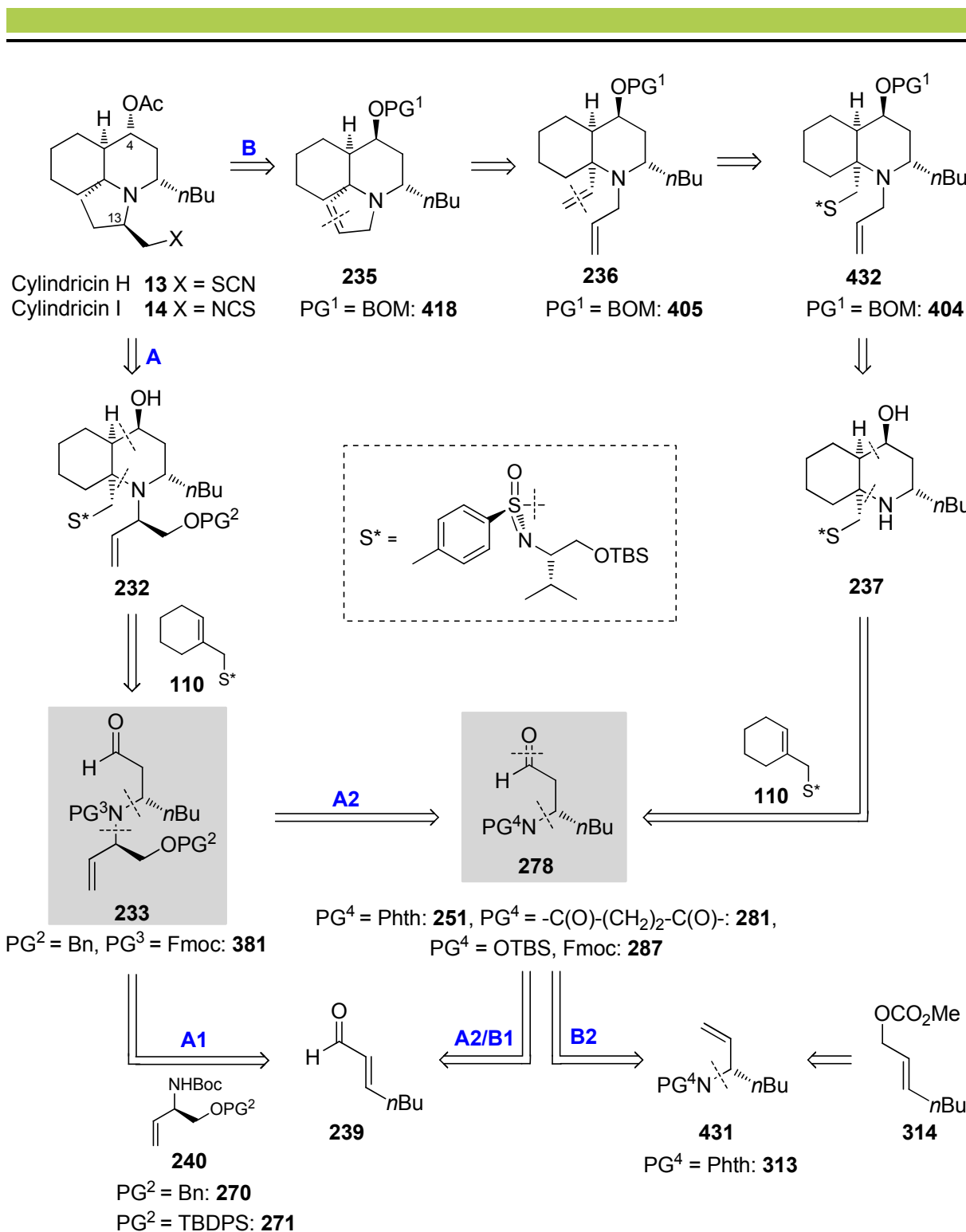
Mit der asymmetrischen Synthese des tricyclischen Schlüsselintermediats **418** konnte die Realisierbarkeit der im Laufe der vorliegenden Arbeit entwickelten Synthesestrategie **B** (s. Schema 3.1, Kapitel 3, S.51) zu einem großen Teil bestätigt und damit eine präparative Zielsetzung erreicht werden. Neben der enantioselektiven Synthese des literaturunbekannten β -Aminoaldehyds **251** konnte zum einen ein Sulfoximinauxiliar-kontrollierter stereoselektiver Zugang nach der Methode von *M. Reggelin* (s. Kapitel 2.4, S.18ff) zum Azadecalinvorläufer **237** erschlossen werden und zum anderen eine formale Totalsynthese zum Cylindricingrundgerüst **418** über eine Ringschlussmetathese vollzogen werden (s. Schema 6.17). Basierend auf den beschriebenen Ergebnissen ist es daher vielversprechend, die Naturstoffsynthese der Cylindricine H **13** und I **14** zu vervollständigen.



Schema 6.17: Erfolgte Synthese strategisch wichtiger Schlüsselintermediate nach der Synthesestrategie **B2**.

7 Zusammenfassung und Ausblick

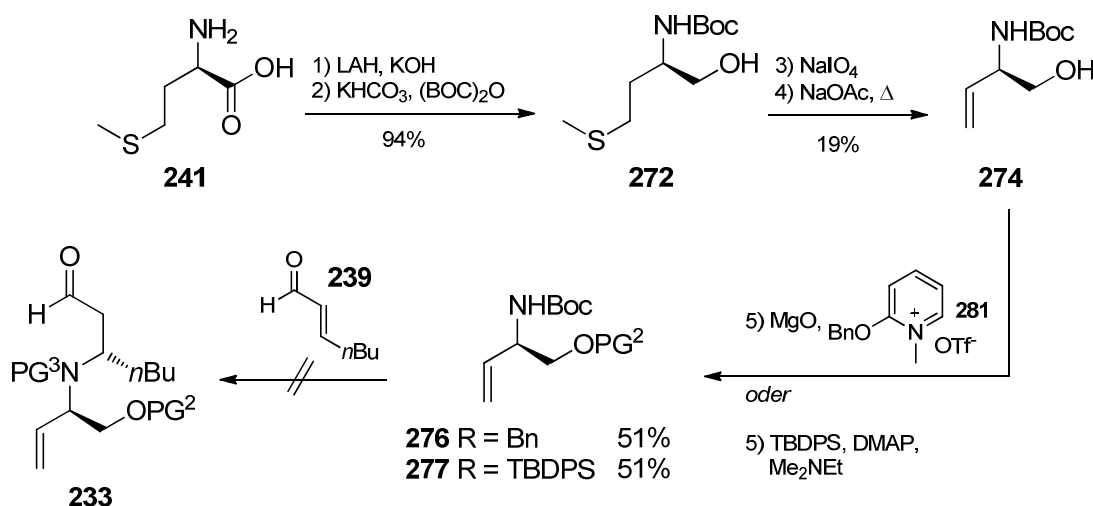
Ziel dieser Arbeit war es, basierend auf der Sulfoximin-Auxiliar-gestützten Methode zum Aufbau von substituierten 1-Azadecalinen nach *M. Reggelin*,^[52-53, 55, 64] einen stereoselektiven Zugang zum tricyclischen Cylindricin-Grundgerüst und zu den noch nicht synthetisch erschlossenen Cylindricinen H und I zu schaffen. Aus den zwei Synthesestrategien, die zum asymmetrischen Aufbau der Naturstoffe verfolgt wurden, wird die Rolle des hochsubstituierten β -Aminoaldehyds **233** als Schlüsselverbindung deutlich, welcher -der Retrosynthesestrategie **A** folgend- mit dem chiralen Sulfoximinauxiliar S* stereoselektiv zum Azadecalin **232** umgesetzt werden sollte (s. Schema 7.1). Mehrere synthetische Zugangswege zum Aldehyd **233** wurden dabei untersucht: Zum einen sollte dieser über eine asymmetrische Aza-Michael-Addition an Heptenal **239** synthetisiert werden, wobei der Zugang zum N-Nukleophil **240** über den *chiral pool* erschlossen werden sollte (Weg **A1**). Eine zweite Variante bestand darin, **233** ausgehend vom mindersubstituierten β -Aminoaldehyd **278** über eine asymmetrische allylische Aminierung (AAA) darzustellen (Weg **A2**). Für die stereoselektive Synthese von **278** wiederum wurde einerseits die Eignung von organokatalysierten konjugierten 1,4-Additionen an Heptenal **239** verifiziert und andererseits ein Zugang über das verzweigte enatiomenreine Amin **431** entwickelt. Basierend auf dem Vorläufer **278** wurde darüber hinaus eine zweite Synthesestrategie **B** zu den Cylindricinen H und I konzipiert (s. Kapitel 4.2.3, S. 74ff), die sich im Vergleich zu Weg **A** dahingehend unterscheidet, dass erst nach Aufbau des tricyclischen Cylindricin-Grundgerüsts die Einführung der Seitenkette an Position C13 erfolgt.



Schema 7.1: Retrosynthesestrategien **A** und **B** der Cylindricine H und I.

Im Hinblick auf die asymmetrische Synthese des β -Aminoaldehyds **233** konnten folgende Ziele erreicht werden:

1. Die Synthese der geschützten Aminoalkohole **270** und **271**, welche als Stickstoffnukleophile gemäß Weg **A1** in der Aza-Michael-Addition eingesetzt werden sollten, gelang in einer fünfstufigen Synthese ausgehend von (*R*)-Methionin **241** (s. Schema 7.2). Die gewünschten Verbindungen konnten jeweils aus dem literaturbekannten Alkohol **268**^[108] als Benzyl- und Silylether in 51%-iger Ausbeute dargestellt werden. Nachteilig an der Synthesesequenz ist die niedrige Ausbeute der Sulfoxidpyrolyse. In Studien zur Aza-Michael-Addition an Enal **239** konnte jedoch keine Addition der Carbamate **270** und **271** aufgrund einer zu geringen Nukleophilie beobachtet werden.

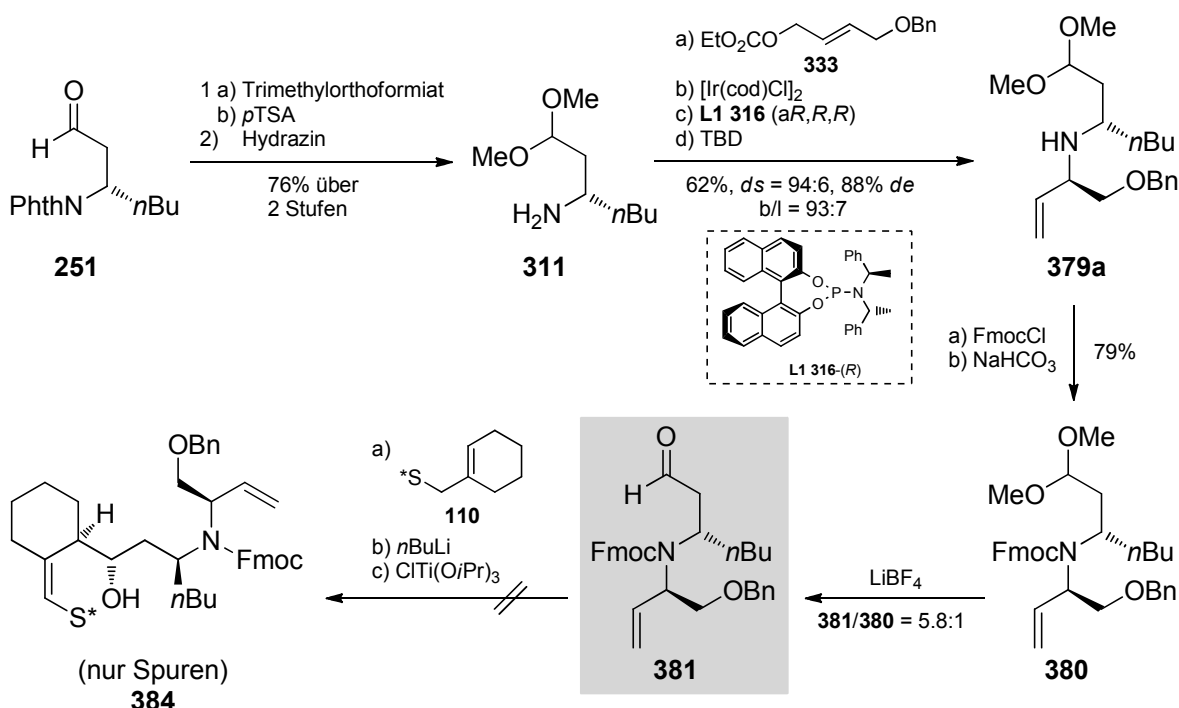


Schema 7.2: Synthese der substituierten Allylamine **270** und **271**.

2. In einem weiteren Teil der Arbeit konnte ein asymmetrischer Zugang zu den strategisch wichtigen Vorläufern **278** erzielt werden. Dabei gelang eine organokatalytische Aza-Michael-Addition mit den Imiden **252** und **249** (Weg **A2**) sowie eine konjugierte enantioselektive Addition des Hydroxylamids **283** (Weg **B1**) unter Verwendung der Organokatalysatoren **247**^[100-101] und **250**^[206-207] (s. Schema 7.3). Während die Imidadditionen lediglich einen mäßigen Enantiomerenüberschuss aufweisen (40% *ee* - 46% *ee*), konnte das Hydroxylamin **283** Imidazolidinon-katalysiert stereoselektiv (90% *ee*) addiert werden.

identifizierte Carbamatbildung nur zu einem geringen Anteil eintrat (s. Kapitel 5.5, S.102).

Das Amin **379a** konnte anschließend in das entsprechende Fluorenylmethoxycarbamat **380** überführt werden und daraufhin zum gewünschten Aldehyd im Verhältnis **381/380** = 5.8:1 entschützt werden, wofür sich Lithiumtetrafluoroborat als bestes Reagenz erwies. Aufgrund der ausgeprägten Labilität von **381** hinsichtlich einer Retro-Michael-Addition, wurde dieser direkt den Bedingungen der asymmetrischen γ -Hydroxyalkylierung unterworfen. Hierbei konnten jedoch lediglich Spuren des gewünschten Vinylsulfoximins **384** nachgewiesen werden.

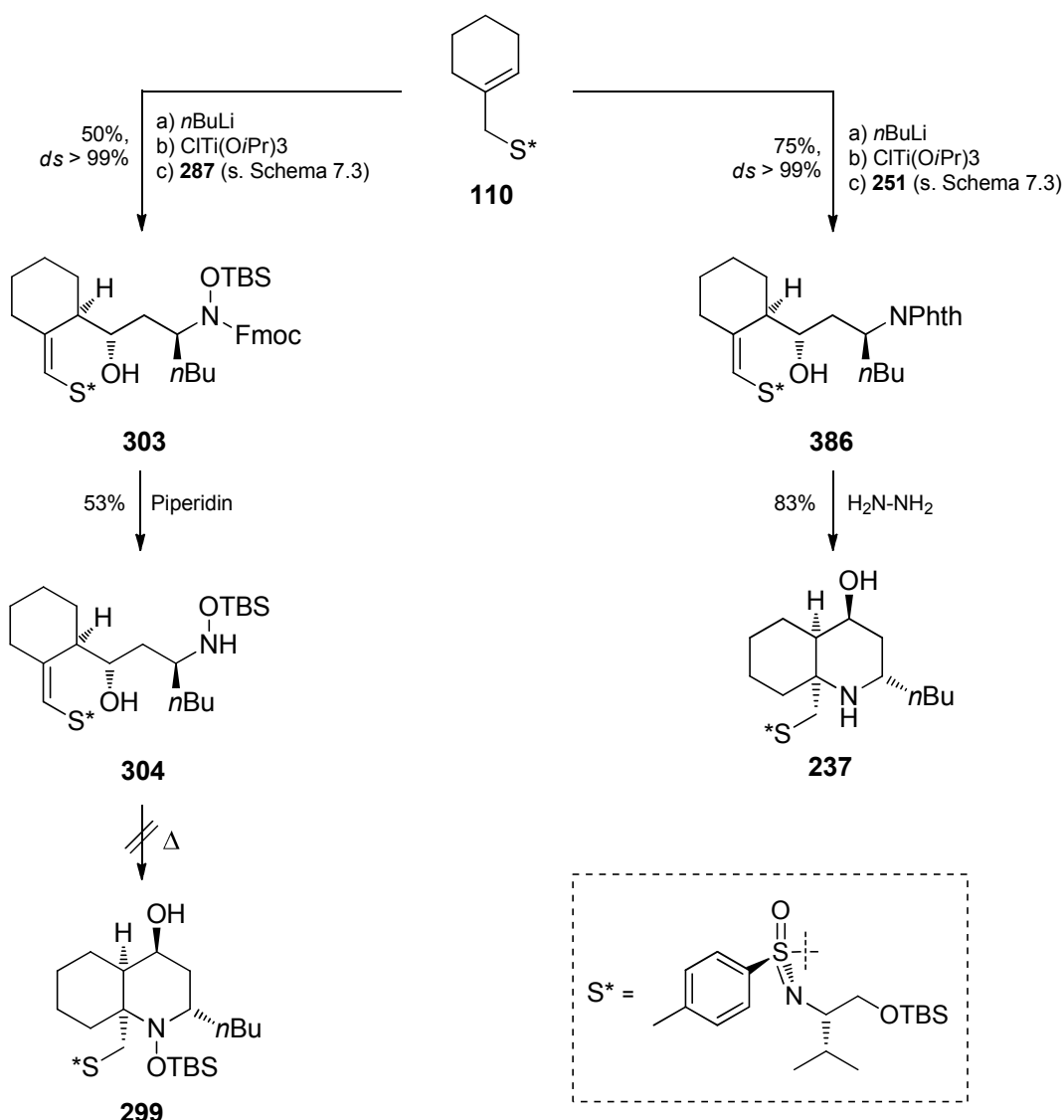


Schema 7.4: Diastereoselektive Synthese des hochsubstituierten Aminoaldehyds **381**.

Im Hinblick auf die diastereoselektive Synthese des tricyclischen Cylindricin-Grundgerüsts (Weg **B**) konnten folgende Ziele erreicht werden:

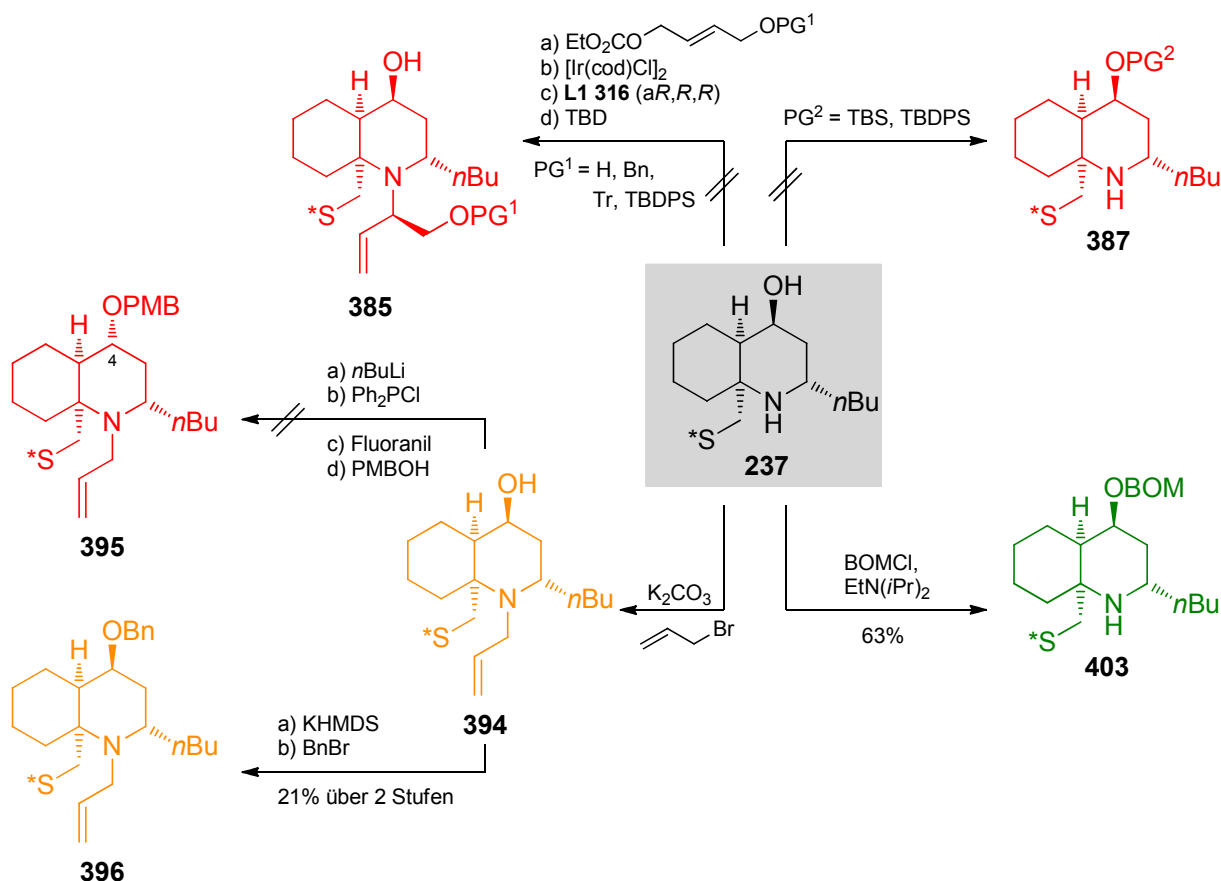
1. Die synthetisierten β -Aminoaldehyde **287** und **251** (s. Schema 7.3) sollten asymmetrisch Ti(IV)-vermittelt hydroxyalkyliert werden. Die Darstellung des Vinylsulfoximins **303** konnte dabei mit dem Hydroxylamid **287** in 50%-iger Ausbeute hoch diastereoselektiv realisiert werden (s. Schema 7.5). Jedoch konnte entgegen den Erwartungen, nach Freisetzung des Amins **304**, keine intramolekulare Michael-Addition zum Bicyclus **299** eingeleitet werden. Interessanterweise konnte mit dem

Aminoaldehyd **251** in guter Ausbeute und ebenfalls stereoselektiv das 4-Hydroxysulfoximin **386** synthetisiert werden, welches anschließend unter hydrazinolytischen Bedingungen zum Azadecalin **237** cyclisiert werden konnte. Mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse von **237** konnten die Konfigurationen an den jeweiligen Stereozentren aufgeklärt und deren Vorhersage bestätigt werden (s. Kapitel 6.1, Seite 109ff).



Schema 7.5: γ -Hydroxyalkylierung und intramolekularer Ringschluss.

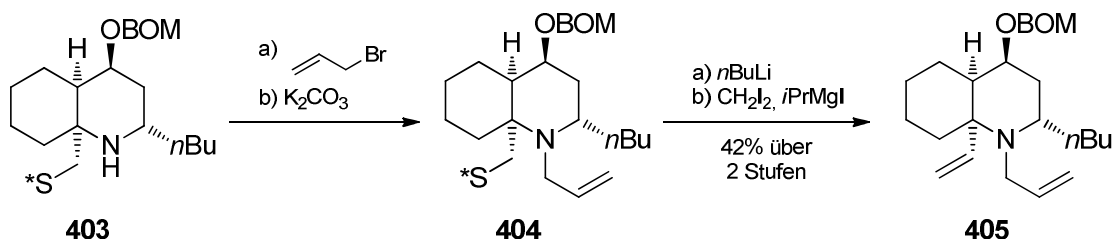
2. Diverse Schutzgruppenmanipulationen, welche im Einklang zur Synthesestrategie **B** stehen, wurden am Azadecalin **237** evaluiert (s. Schema 7.6). Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass weder Silylschutzgruppen am Sauerstoff, noch allylische Substitutionen am Stickstoff möglich sind (s. Schema 7.6, oben).



Schema 7.6: Schutzgruppenchemie am Azadecalin **237**. **rot**: keine Umsetzung. **orange**: extrem anfällig für Retro-Mannich-Reaktion. **grün**: stabil.

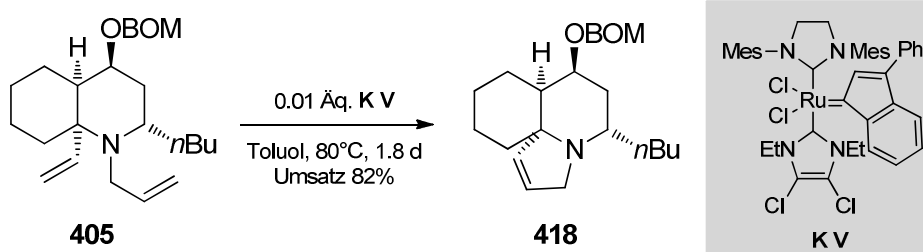
Hingegen konnte unter vollständigem Umsatz am Stickstoff mit Allylbromid zu **394** allyliert werden. Im Zuge von chromatographischen Aufreinigungsprozessen wurde festgestellt, dass der Donor-substituierte ringinterne Stickstoff nahezu quantitativ in Gegenwart von Säulenmaterial eine Retro-Mannich-Reaktion, unter Abspaltung von Methylsulfoximin **104**, einleitet (s. Kapitel 6.2). Dadurch konnten lediglich nach einer direkten Benzylierung von **394** in 21%-iger Ausbeute der vollständig geschützte Bicyclus **396** isoliert werden. Die Übertragung einer Benzylether-Synthese nach *T. Mukaiyama*^[168] unter Inversion der Konfiguration an C4 gelang hingegen nicht. Um die Problematik der Retro-Mannich-Reaktion zu minimieren, wurde zuerst am Sauerstoff mit Benzyloxymethylchlorid verethert, wodurch **403** in guter Ausbeute isoliert werden konnte.

- Die Carben-vermittelte Auxiliarabspaltung des Sulfoximins gelang nach vollständiger Allylierung des Stickstoffs aus dem Rohprodukt **404** (s. Schema 7.7). Dabei konnte das gewünschte Dien **405** in 42%-iger Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden.



Schema 7.7: Auxiliärabspaltung unter Generierung des Diens **405**.

4. In einem Katalysatorscreening zur Ringschlussmetathese des Diens **405** konnte herausgearbeitet werden, dass das basische Amin keine Katalysatorinhibierung am Ruthenium-Katalysator eingeht (s. Kapitel 6.3). Die besten Bedingungen konnten mit dem von *H. Plenio*^[196] entwickelten Bis[(NHC)(NHC_{EWG})]-Ruthenium-Komplex **K V** erzielt werden, welcher den größten Umsatz zeigte (s. Schema 7.8).



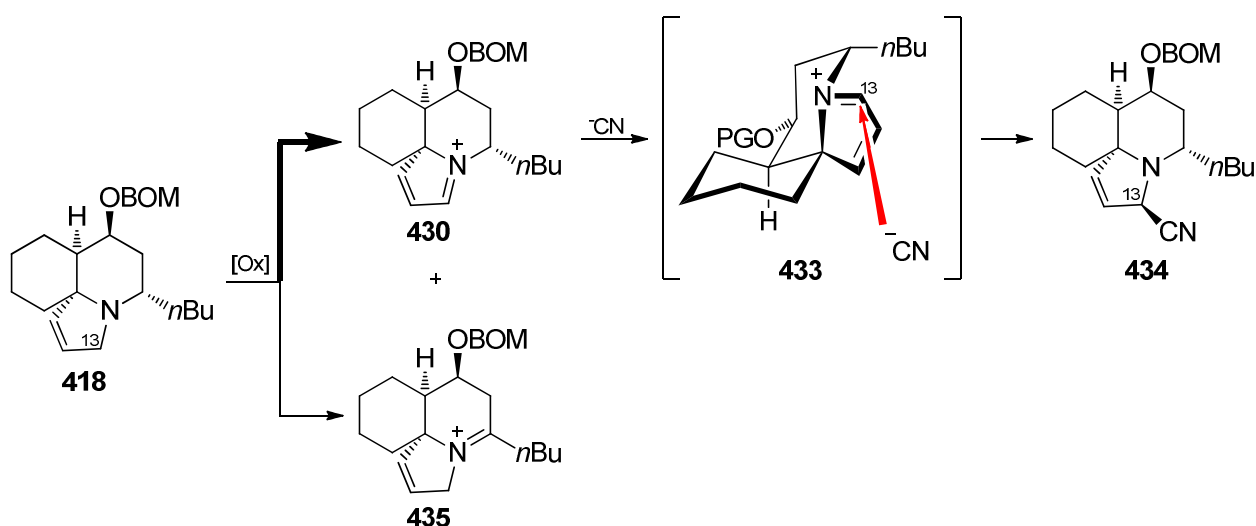
Schema 7.8: Ringschlussmetathese zum Tricyclus **418**.

Optimierungsbedarf besteht in der Aufreinigung des Tricyclus **418**, welcher sich während des Chromatographierens zersetzte. Als mögliche Erklärung für diese Beobachtung wird eine oxidativ-eingeleitete Zersetzung, welche über ein entsprechendes Iminium-Ion verläuft, vermutet. Diese kann mittels Luftsauerstoff^[198] oder Ruthenium(II)-katalysiert in Gegenwart von Peroxiden ablaufen.^[199-200]

Nach der erfolgreichen Synthese des Cylindricingrundgerüsts eröffnen sich nun folgende synthetische Möglichkeiten für die Naturstoffsynthese:

1. Die Oxidationsempfindlichkeit des Tricyclus **418** sollte durch Aufarbeiten unter inerten sauerstofffreien Bedingungen (wässrige Aufarbeitung, Chromatographie) überprüft werden. Dabei bietet sich ebenfalls die Anwendung von selektiven Reagenzien zur Abtrennung des Metathese-Katalysators an. ^[201-205]
2. Die Cyanierungsreaktion an Position C13, welche zuvor die Oxidation zum Iminium-Ion **430** erfordert, könnte über zwei Arten erfolgen:
 - a. Oxidation zum Iminium-Ion mittels Kaliumhexacyanoferrat(III)^[96] in Gegenwart von Kaliumcyanid.
 - b. Direkte Zugabe von Kaliumcyanid zum Metatheserohprodukt und Rühren in Gegenwart von Sauerstoff.

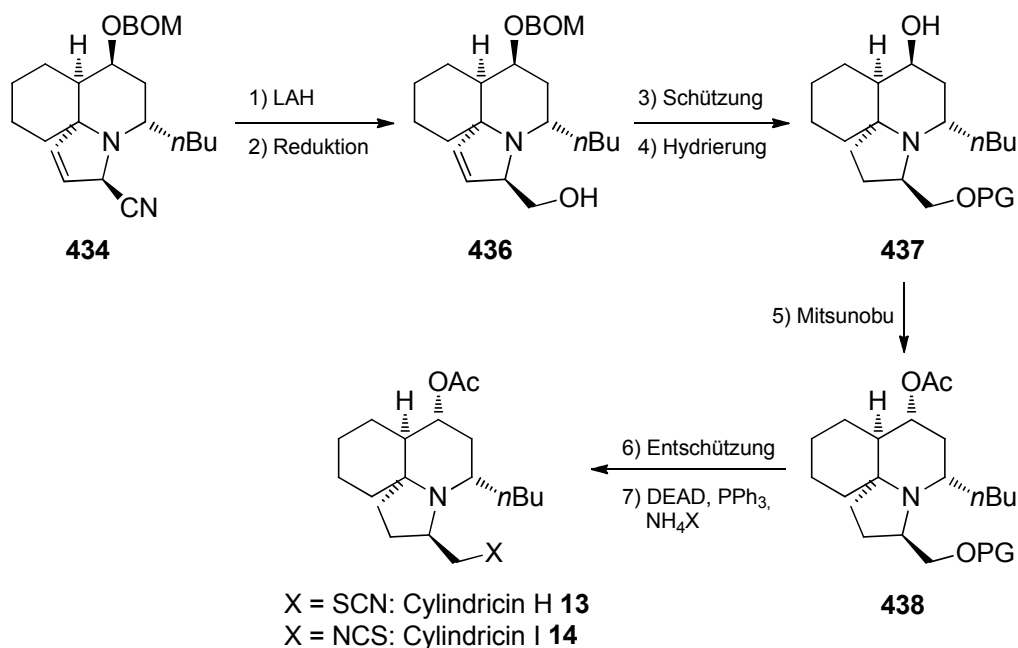
Zudem kann die angenommene leichte Oxidierbarkeit zum konjugierten Iminiumion **430** als positives Indiz bezüglich der Regioselektivität gewertet werden. Demnach sollte die Bildung des höher substituierten Iminiums **434** nur eine untergeordnete Rolle spielen (s. Schema 7.9).



Schema 7.9: Regioselektivität der Oxidation zum Iminiumion.

Der Angriff des Cyanids sollte substratkontrolliert die gewünschte (*R*)-Konfiguration an C13 ergeben, da der nukleophile Angriff des Cyanids über die vordere Trajektorie aufgrund des Butylsubstituenten favorisiert sein sollte.

3. Das anvisierte Cyanid **434** sollte daraufhin mit DIBAH zum Aldehyd und schließlich zum Alkohol **436** reduziert werden (s. Schema 7.10). Nach einer Silylierung dessen nebst einer simultanen Hydrierung sollte unter Mitsunobu-Bedingungen das Acetat unter Inversion der Konfiguration eingeführt werden können. Schließlich sollten nach einer Desilylierung gefolgt von einer Thiocyanat bzw. Isothiocyanat-Substitution^[21, 23] die gewünschten Naturstoffe Cylindricin H und I synthetisch erschlossen werden können.



Schema 7.10: Finale der Naturstoffsynthese.

4. Basierend auf den erzielten Ergebnissen dieser Arbeit, sollten darüber hinaus in geringen Modifikationen auch die Cylindricine G und J synthetisch erschlossen werden können (s. Abb. 7.1). Cylindricin G **12** erfordert lediglich eine Oxidation des Alkohols an C4, während Cylindricin J **16** über eine Umlagerung nach Schema 1.1 (Kapitel 1.1, S.5) aus Cylindricin H **13** hervorgehen sollte.

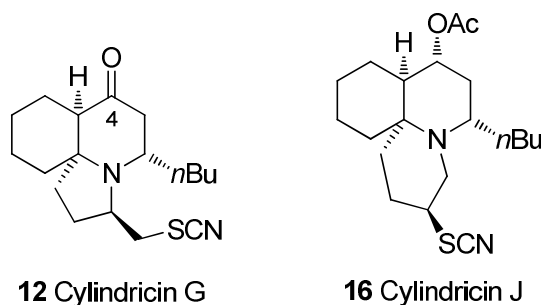


Abbildung 7.1: Weitere noch nicht synthetisch erschlossene Naturstoffe.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Die analytischen Daten wurden mit Hilfe folgender Geräte und unter dem Einsatz folgender Methoden bestimmt.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR): Sämtliche Messungen wurden auf den Geräten ARX300 oder DRX500 der Firma *Bruker Biospin GmbH* durchgeführt. Die Auswertung der 1D-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software WinNuts-NMR. Die 2D-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software TopSpin 1.3 der Firma *Bruker Biospin GmbH* ausgewertet. Das Lösungsmittel, die Messtemperatur und die Messfrequenz sind in Klammern den jeweiligen spektroskopischen Daten vorangestellt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und beziehen sich bei den in CDCl_3 gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard, während zur Kalibrierung der ^{31}P -NMR-Spektren 85%-ige wässrige Phosphorsäure als interner Standard verwendet wurde. Die Kalibrierung der Lösungsmittelsignale erfolgte nach den aus der Literatur^[208] bekannten Werten: CDCl_3 ($\delta_{1\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{13\text{C}} = 77.36$ ppm), C_6D_6 ($\delta_{1\text{H}} = 7.15$ ppm, $\delta_{13\text{C}} = 128.62$ ppm), $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ ($\delta_{1\text{H}} = 2.09$ ppm, $\delta_{13\text{C}} = 125.20$ ppm). Zur Bezeichnung der Feinstruktur der Protonensignale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett, m für Multiplett, dd für Doppeldublett. Pseudomultiplizitäten wurden in Anführungszeichen gesetzt. Die Kopplungskonstanten J wurden in Hertz angegeben und sind mit den Indizes c für *cis*- und t für *trans*-Kopplung gekennzeichnet. Die Lage der ^{13}C -Signale wurde den breitbandentkoppelten Spektren entnommen und deren Zuordnung mit Hilfe von 2D-Spektren erreicht. Falls die Zuordnung der Signale nicht möglich war, wurde eine Liste der beobachteten Signale angegeben.

Flash-Säulenchromatographie: Für die Flash-Säulenchromatographie kamen Apparaturen der Firma *Glasgerätebau Ochs GmbH* zum Einsatz. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60

(Korngröße 15-40 μm) der Firma *Merck* verwendet. Die Trennungen wurden bei Raumtemperatur mit einem Pressluftdruck von 2.5-3.0 bar durchgeführt. Vor Beginn der Chromatographie wurde das Kieselgel durch Spülen mit Methanol, Essigester und Petrolether konditioniert.

UV-Spektroskopie: Die Messungen erfolgten in 1 cm Quarz-Küvetten am Spektrometer *Shimadzu UV-2401PC*. Das als Lösungsmittel verwendete Cyclohexan wurde zuvor über Natrium abdestilliert. Das Spektrometer wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe Prof. Dencher (TU Darmstadt) zur Verfügung gestellt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Für die HPLC wurde eine Pumpe (PU-980, Intelligent HPLC Pump), der UV-Detektor der Firma *Jasco* (UV-975, Intelligent UV-Vis Detector) und ein OR-Detektor (OR-990, Chiral Detector) der Firma *Jasco* verwendet. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden die Trennungen auf den chiralen HPLC-Säulen der Firma *Daicel Chemical Industries* (Chiralcel OD-H, 5 μm , 4.6 mm ϕ x 250 mmL und Chiralcel OD, Columno. OD00CE-DJO45) durchgeführt.

Mitteldruckflüssigkeitschromatographie (MPLC): Für die MPLC wurde die Pumpe (683, Chromatography Pump), ein UV-Detektor (683, UV-Detektor) und ein Gradient Former 687 der Firma *Büchi* verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC): Die qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelplatten SilG/UV₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0.2 mm bzw. 0.25 mm der Firma *Machery Magel & Co.*, Düren. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung erstellt. Die Entwicklung der DC-Platten erfolgte neben der Detektion der Fluoreszenzlöschung bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ [UV] durch Eintauchen in eine 1%ige Kaliumpermanganatlösung oder eine 0.5%ige butanolische Ninhydrinlösung und durch Erhitzen mit einem Heißluftfön Bosch PHG 560 E. Zur Fixierung der Chromatogramme wurde im Fall der Detektion überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst.

IR: FT-IR-Spektren wurden auf dem Gerät Paragon 1000 PC der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Proben wurden als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenstern vermessen.

Elementaranalysen (EA): Elementaranalysen wurden mit Hilfe eines C,H,N-Analysenapparates Vario EL III der Firma *Elementar* durchgeführt. Die berechneten und gefundenen Werte sind Angaben in Massenprozent.

Massenspektroskopie (MS): ESI-MS-Spektren wurden mit einem Esquire LC Massenspektrometer der Firma *Bruker-Franzen*, EI-MS-Spektren mit einem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MAT 95 und hochaufgelöste MS-Spektren mit einem GCQ GC-MS-System der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die detektierten Ionenmassen m/z werden in u, die relativen Intensitäten in % bezüglich des intensivsten Signals angegeben.

Drehwerte: Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 der Firma *Perkin Elmer* und mit einem D8 Thermostat der Firma *Haake* aufgenommen. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

Versuche unter **inerten Arbeitsbedingungen** wurden in Schlenk-Apparaturen durchgeführt, die mit Hilfe der Drehschieberölpumpe evakuiert, durch Erhitzen mit einem Bunsenbrenner von anhaftendem Wasser befreit und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Schutzgas (Argon der Qualität 4.8) belüftet wurden. Bei Temperaturen unter 0°C wurde ein Ethanolbad verwendet und mit Trockeneis thermostatisiert.

Lösungsmittel wurden für den Einsatz in wasserempfindlichen Reaktionen nach Standardverfahren^[148] gereinigt, getrocknet und unter Argonatmosphäre aufbewahrt. Diethylether, Toluol, Benzol und Tetrahydrofuran (THF) wurden vor Gebrauch über Natrium/Benzophenon unter Argon, Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid unter Argon und Methanol über Magnesium destilliert. Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde die „freeze-pump-thaw“-Technik angewandt. Deuterierte Lösungsmittel wurden wie erhalten verwendet.

Edukte und Reagenzien wurden bei verschiedenen Anbietern (*Acros Organics*, *Sigma-Aldrich-Fluka*, *Merck*, *Grüssing*, *Iris Biotech*, *Maybridge*) gekauft und entweder direkt eingesetzt oder vor der Benutzung nach Standardvorschriften gereinigt bzw. getrocknet.^[148] *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) wurde als etwa 2.5 M Lösung in *n*-Hexan, Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDs) wurde, sofern nicht anders vermerkt, als etwa 0.5 M Lösung in Toluol, Methyllithium (MeLi) wurde als etwa 1.6 M Lösung in *n*-Hexan verwendet.

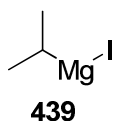
Gehaltsbestimmung der Stammlösung metallorganischer Reagenzien: In einen 10 mL Schlenkkolben wurde ungefähr 1 mmol (156.27 mg) Menthol exakt eingewogen, mit einer Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin versetzt, in 3 mL abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Aus einer tarierten Spritze wird mit der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot titriert und durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung ermittelt. Aus dem Quotienten der eingewogenen Mentholmenge in [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in [g] ergibt sich der Gehalt T der Lösung in [mmol/g].^[209]

$$T(\text{metallorg. Verb.})[\text{mmol/g}] = \frac{n(\text{Menthol})[\text{mmol}]}{m(\text{metallorg. Lösung})[\text{g}]}$$

Laborjournalnummern: Die Laborjournalnummern {FG-###} wurden den entsprechenden Versuchsbeschreibungen zugeordnet.

8.2 Darstellung von Reagenzien

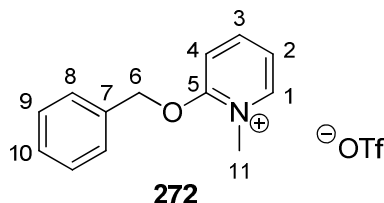
8.2.1 2-iso-Propylmagnesiumiodid **439**



Unter inerten Bedingungen werden in einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler 4.86 g Magnesiumspäne (200 mmol, 1.00 Äq.) eingewogen und mit 20 mL Ether überschichtet. Im Tropftrichter werden 34.00 g 2-Iodpropan (200 mmol, 20.00 mL, 1.00 Äq.) in 50 mL Ether gelöst. Zum Starten der Reaktion werden 6 mL der 2-Iodpropanlösung schnell und danach der verbliebene Teil kontinuierlich zugetropft. Anschließend wird 4 h zum Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionslösung wurde unter inerten Bedingungen filtriert und der Rückstand mit insgesamt 50 mL abs. Ether gewaschen. Der Gehalt der etherischen Grignardlösung **439** wird jeweils vor Gebrauch titrimetrisch bestimmt.

{FG-053, FG-442}

8.2.2 2-Benzyloxy-1-methylpyridiniumtriflat **272**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von G. Dudely^[210] werden 22.70 g Benzyloxypyridin (122.56 mmol) in 180 mL Toluol gelöst und bei 0°C binnen 15 min mit 22.12 g Methyltrifluormethansulfonat (134.81 mmol, 15 mL, 1.10 Äq.) versetzt. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Der dabei gebildete weiße Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Da das Salz laut kernresonanzspektroskopischer Untersuchung noch Verunreinigungen enthält, wird es über eine Kieselgelfritte aufgereinigt. Verunreinigungen werden mit Essigester als Eluent vom Pyridiniumsalz **272** (Eluent DCM/MeOH/1%NH₃ = 90:10:1) vollständig abgetrennt. Das Produkt **272** wird als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 93% (39.94 g) erhalten (Lit^[210]: 86%). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[210]

{FG-203}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K): δ = 4.058 (s, 11- H_3), 5.541 (s, 6- H_2), 7.383-7.517 (m, H_6), 7.613 („d“, H), 8.323 (m, 3-H), 8.469 (m, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 300 K): δ = 42.09 (11-C), 76.63 (6-C), 112.10 (2-C), 119.09 (4-C), 128.81 (q, O_3SCF_3), 128.60, 129.17 (8-C und 9-C), 129.72 (10-C), 132.45 (7-C), 143.90 (1-C), 148.02 (3-C), 160.00 (5-C) ppm.

$^1J_{\text{CF}_3} = 31.5$ Hz.

8.2.3 Darstellung von etherischer HCl

Unter Schlenkbedingungen werden in einem 500 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter 87.66 g (1.50 mol, 1.00 Äq.) Natriumchlorid vorgelegt. Anschließend werden langsam 147.12 g (80.00 mL, 1.00 Äq.) konz. Schwefelsäure über den Tropftrichter zugetropft und die entstehende HCl über ein Gaseinleitungsröhrchen in 500 mL abs. Diethylether eingeleitet. Die aus dem Etherkolben ausgetriebene HCl wird in gekühlte Natronlauge geleitet.

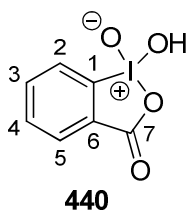
Die Gehaltsbestimmung der etherischen HCl erfolgt über Rücktitration:

10 mL der etherischen HCl werden mit 70 mmol wässriger NaOH extrahiert und die wässrige Phase mit 1.99 N HCl mit Phenolphthalein titriert.

8.2.4 Darstellung von Lithiumdi-*iso*-propylamin (LDA)

Eine entsprechende Menge frisch destilliertes Diisopropylamin wird in 2 mL/mmol abs. THF vorgelegt und bei -78°C mit 1.00 Äq. *n*-BuLi tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend 45 min bei gleicher Temperatur gerührt und direkt in der Reaktion so eingesetzt.

8.2.5 Darstellung von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) **440**



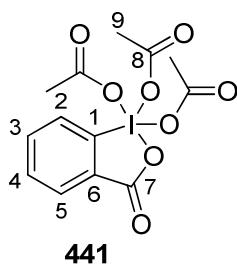
In einem 1L-Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr und Kühler werden 49.00 g (198 mmol, 1.00 Äq.) *o*-Iodbenzoesäure in 436 mL 1.36 M H₂SO₄ gerührt und mit 42.89 g (256 mmol, 1.30 Äq.) Kaliumbromat portionsweise versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 8 h auf 60°C erwärmt und das entstehende Brom alle 20 min mit Argon aus der Reaktionsmischung entgast und in eine Na₂S₂O₃-Lösung eingeleitet.

Der Niederschlag wird anschließend bei 4°C im Kühlschrank über Nacht abgesetzt und darauffolgend filtriert. Der so erhaltene hellbraune Feststoff wird mit 500 mL Eiswasser, 50 mL Ethanol und zweimal mit je 50 mL Diethylether gewaschen. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum werden 51.75 g (186 mmol) IBX **440** als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 94% erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[211]

Vorsicht: IBX zersetzt sich bei starkem Erhitzen (> 200°C) oder Schlag explosionsartig.

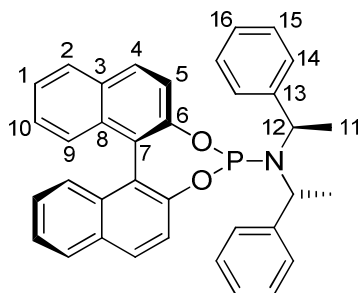
{FG-070}

8.2.6 Darstellung von Dess-Martin-Periodinan (DMP) **441**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *R. E. Ireland*^[212] werden 39.27 g (140 mmol, 1.00 Äq.) IBX **440** bei Raumtemperatur in 158 mL (1.68 mol, 6.00 Äq.) Acetanhydrid gelöst und mit 216 mg (1.40 mmol, 0.01 Äq.) *p*TSA-Monohydrat versetzt. Anschließend wird 3.5 h auf 85°C erwärmt und anschließend die Reaktionsmischung im Kühlschrank bei 4°C über Nacht gestellt. Der weiße feine Niederschlag wird daraufhin inert filtriert und mehrmals mit abs. Diethylether gründlich gewaschen. Das DMP **441** wird daraufhin in einen Schlenkkolben überführt, im Vakuum getrocknet und bei -20°C unter Argon gelagert. Es werden 39.42 g sauberes DMP in einer Ausbeute von 64% erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[213]

8.2.7 Synthese des *O,O'*-[(*R*)-1,1'-Dinaphthyl-2,2'-diyl]-*N,N'*-bis[bis[(*R,R*)-1-phenyl-ethyl]phosphoramidits **316-(R)**



316-(R)

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von A. Alexakis^[142] werden in einem 100 mL Schlenkkolben 7.17 mL (5.23 g, 51.69 mmol, 7.40 Äq.) Triethylamin in 26 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 762 µl (1.20 g, 8.73 mmol, 1.25 Äq.) frisch destilliertem PCl_3 tritt eine schwache Trübung der Lösung ein. In einem zweiten Schlenkkolben werden 2.00 mL (1.97 g, 8.73 mmol, 1.25 Äq.) Bis((*R,R*)-phenetylamin) in 8 mL abs. THF gelöst und bei 0°C langsam in die PCl_3 -haltige Lösung überkanuliert. Die Reaktionslösung wird für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden in 8 mL abs. THF gelöste 2.00 g (6.99 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-Binol zur Phosphoramid-haltigen Lösung bei 0°C langsam binnen einer Minute getropft. Für weitere 20 h wird die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt und über Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit Ether gewaschen wird. Anschließend werden die Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und der so erhaltene gelbe Schaum einer chromatographischen Aufreinigung unterzogen (Eluent: PE = 100%, dann PE/EE = 12:1, 5:1). Es werden 2.93 g (5.44 mmol, 78%) des Phosphoramidits **316-(R)** als weißer Schaum enantiomerenrein erhalten. Zudem werden 311 mg (1.38 mmol) des Bis((*R,R*)-phenetylamin)s reisoliert. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[142]

{FG-278}

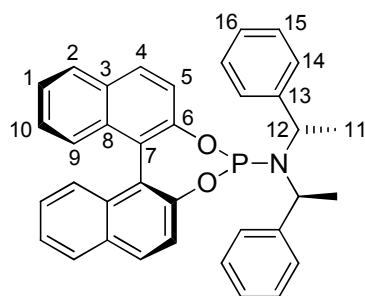
$R_F = 0.10$ (PE/EE = 8:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.628$ (d, 11- H_6), 4.416 (m, 12- H_2), 7.150-7.270 (m, arom- H_{16}), 7.325-7.370 (m, arom- H_3), 7.405 (ddd, arom-H), 7.566 (dd, arom-H), 7.729 (d, arom-H), 7.809 (dd, arom-H), 7.998 (d, arom-H) ppm.

$^3J_{11,12} = 7.0 \text{ Hz}$.

^{31}P -NMR (200 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 151.09 \text{ ppm}$.

8.2.8 Synthese des *O,O'*-[(*S*)-1,1'-Dinaphthyl-2,2'-diyl]-*N,N'*-bis[bis[(*S,S*)-1-phenyl-ethyl]phosphoramidits **316**-(*S*)



316-(*S*)

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von A. Alexakis^[142] werden in einem 100 mL Schlenkkolben 7.90 mL (5.77 g, 57.00 mmol, 7.40 Äq.) Triethylamin in 30 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 840 µl (1.32 g, 9.60 mmol, 1.25 Äq.) frisch destilliertem PCl_3 tritt eine schwache Trübung der Lösung ein. In einem zweiten Schlenkkolben werden 2.20 mL (2.16 g, 9.60 mmol, 1.25 Äq.) Bis((*S,S*)-phenetylamin) in 9 mL abs. THF gelöst und bei 0°C langsam in die PCl_3 -haltige Lösung überkanüliert. Die Reaktionslösung wird für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden in 8 mL abs. THF gelöste 2.20 g (7.70 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-Binol zur Phosphoramid-haltigen Lösung bei 0°C langsam binnen einer Minute getropft. Für weitere 18 h wird die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt und über Celite filtriert, wobei der Filterkuchen mit Ether gewaschen wird. Anschließend werden die Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und der so erhaltene gelbe Schaum einer chromatographischen Aufreinigung unterzogen (Eluent: PE/EE = 100%, 12:1, 5:1). Es werden 2.07 g (3.80 mmol, 50%) des Produkts **316**-(*S*) als weißer Schaum enantiomerenrein erhalten.

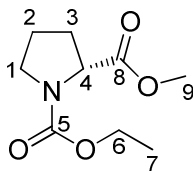
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[142]

{FG-DG-004}

8.3 Synthese der Organokatalysatoren 250 und 247

8.3.1 Synthese des Jørgensen-Katalysators (*R*)-2-(Diphenyltrimethylsilanyl-oxymethyl)pyrrolidin 250

8.3.1.1 Synthese des (*R*)-Prolin-*N*-ethylcarbamat-methylesters 263



263

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *J. V. B. Kanth* und *M. Periasamy*^[214] werden 5.00 g (43.43 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-Prolin in 90 mL abs. Methanol gelöst und portionsweise mit 6.00 g (43.43 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend werden 9.65 g (8.50 mL, 86.89 mmol, 2.05 Äq.) frisch destilliertes Ethylchloroformiat nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C binnen 5 min stetig zugetropft. Dabei tritt eine farblose Trübung der Reaktionslösung ein. Die Reaktionslösung wird 16 h bei 0°C gerührt. Im Anschluss daran wird Methanol im Vakuum entfernt und der verbleibende gelbliche Rückstand in 50 mL destilliertem Wasser aufgenommen. Nach Separation der Phasen wird die wässrige Phase drei mal mit je 65 mL Diethylether extrahiert, die organischen Phasen werden vereint und diese mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und es werden 8.20 g des Rohprodukts als farblose Flüssigkeit erhalten. Mittels kernresonanzspektroskopischer Analysen konnte im Rohprodukt das Verhältnis von (*R*)-Prolin-*N*-Ethylcarbamatmethylester **263**/ (*R*)-Prolin-*N*-Ethylcarbamat zu 2:3 (16.30 mmol:26.28 mmol) bestimmt werden.

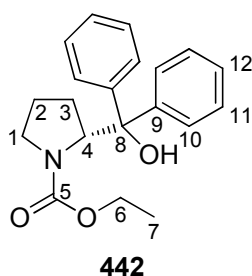
Zur vollständigen Überführung zum Methylester **263** werden 8.20 g des Rohproduktes in 26 mL abs. Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Daraufhin werden 2.80 mL (4.57 g, 39.00 mmol, 1.50 Äq.) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird Methanol und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird dafür noch zweimal in wasserfreiem DCM aufgenommen und erneut im Vakuum von Thionylresten befreit. Dabei wird das Thionylchlorid in einer mit KOH-Plätzchen befüllten Kühlfalle aufgefangen. Der gereinigte Rückstand wird nun in 70 mL Chloroform aufgenommen und mit 30 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden insgesamt 8.51 g des Produkts als klare, farblose Flüssigkeit erhalten, welche direkt ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion

zum *N*-Ethylcarbamat-geschützten 2-(Diphenylhydroxymethyl)pyrrolidin **442** eingesetzt werden. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[214]

{FG-PT-004}

$R_F = 0.38$ (PE/EE) = 1:1

8.3.1.2 Synthese des *N*-Ethoxycarbonyl-(*R*)-2-(diphenylhydroxymethyl)pyrrolidins **442**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *J. V. B. Kanth* und *M. Periasamy*^[214] werden in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler 8.47 g Magnesiumspäne (349.40 mmol, 8.00 Äq.) vorgelegt und mit 130 mL wasserfreiem THF versetzt. Anschließend werden 27.46 g frisch destilliertes Brombenzol (18.40 mL, 174.70 mmol, 4.00 Äq.), welches zuvor in 70 mL wasserfreiem THF gelöst wurde, langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. In einem separaten Kolben mit Tropftrichter werden 8.51 g Methylester **263** (42.30 mmol, 1.00 Äq.) in 90 mL wasserfreiem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Das Grignard-Reagenz wird dann mit Hilfe einer Kanüle, an welcher Glaswolle zur Filtrierung des Reagenzes angebracht ist, bei 0°C binnen 1.5 h in die Reaktionslösung überführt. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 16 h bei gleicher Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt und dann mit 100 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 15.57 g **442** als gelbliches Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion zum Diphenylprolinol **264** eingesetzt wird. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[214]

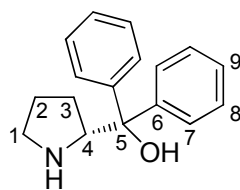
{FG-PT-007}

$R_F = 0.58$ (PE/EE) = 1:1

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.830 (m, 3-H), 1.226 (t, 7-H₃), 1.411-1.572 (bm, 3'-H), 1.884-2.010 (m, 2-H), 2.021-2.191 (bm, 2'-H), 2.876-3.027 (bm, 1-H), 3.421 (m, 1'-H), 3.993-4.229 (bm, 6-H₂), 4.914 und 4.943 (dd, 4-H), 5.841 (s, -OH), 7.214-7.431 (m, arom-H₁₀) ppm.

$^3J_{3c,4} = 3.6$ Hz, $^2J_{3t,3c} = 5.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz.

8.3.1.3 Synthese des (*R*)-2-(Diphenylhydroxymethyl)pyrrolidins **264**

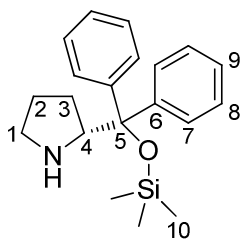


264

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *J. V. B. Kanth* und *M. Periasamy*^[214] werden 25.2 g Kaliumhydroxid (449.15 mmol, 9.87 Äq.) in einem Kolben vorgelegt und mit 150 mL abs. Methanol versetzt. Im Anschluss daran werden 14.81 g (45.51 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Ethoxycarbonyl-prolinol **442**, welches zuvor in 50 mL abs. Methanol gelöst wurde, langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h zum Rückfluss bis zum vollständigen Umsatz erhitzt. Daraufhin wird das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand in 70 mL destilliertes Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird drei mal mit je 50 mL Chloroform extrahiert, die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 10.15 g (40.05 mmol, 88% Ausbeute) des Aminoalkohols **264** als hellbraunes Öl erhalten. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung für die Silylierung zum OTMS-geschützten Prolinol **250** eingesetzt. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[214]

{FG-PT-010}

8.3.1.4 Synthese des (*R*)-2-(Diphenylsilanyloxymethyl)pyrrolidins **250**



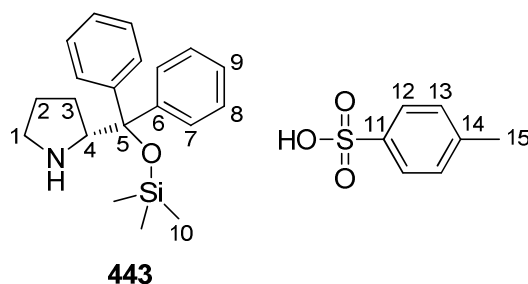
250

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *S. Chow*^[107] werden zu einer Suspension von 7.69 g (30.35 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-2-(Diphenylhydroxymethyl)-pyrrolidin **264** in 75 mL abs. DCM 3.38 g (5.00 mL, 46.15 mmol, 1.52 Äq.) frisch destilliertes Dimethylethylamin bei 0°C zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 8.09 g frisch destilliertem TMSOTf (6.59 mL, 36.42 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wird dann 2.5 h bei 0°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: PE/EE = 1:9 mit 1% Ammoniak) wird die Reaktionslösung mit 30 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung wässrig aufgearbeitet. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase zweimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Nach Waschen der organischen Phasen mit 35 mL gesättigter NaCl-Lösung, werden diese über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 11.06 g Rohprodukt erhalten, welche säulenchromatographisch aufgereinigt werden (Eluent: PE/EE = 1:3, 1:6). Die Ausbeute des α,α (*R*) Diphenylprolinolsilylethers **250** bezogen auf die eingesetzte Menge an **264** beträgt 43% und die des anfallenden Triflat-Salzes **443** 28%.

Bei unvollständiger Entfernung des Triflats: Das Triflat-Salz **443** wird in wenig Diethylether aufgenommen, mit Kaliumcarbonat versetzt und 16 h gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der gewünschte α,α -(*R*)-Diphenylprolinolsilylether **250** wird in einer Ausbeute von 73% erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[107]
{FG-PT-012}

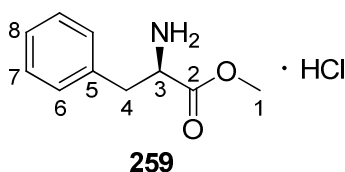
$R_F = 0.55$ (PE/EE/1%NH₃) = 1:9

Nebenprodukt:



8.3.2 Synthese des MacMillan-Katalysators (2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-*tert*-butyl-3-methylimidazolidin-4-on•TSA 247

8.3.2.1 Synthese von (*R*)-Phenylalaninmethylester-hydrochlorid **259**



Unter Schlenkbedingungen wird in einem Kolben mit Rückflusskühler und Blasenähler eine Suspension aus 21.57 g (130.58 mmol, 1.00 Äq.) D-Phenylalanin und 200 mL Methanol auf -5°C gekühlt und langsam mit 6.67 mL (10.87 g, 91.40 mmol, 0.70 Äq.) frisch destilliertem Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Während des Zutropfens klärt die Lösung auf und erwärmt sich stark. Nach weiteren 5 min Rühren wird das Eisbad entfernt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ether/MeOH mehrfach umkristallisiert.

Es werden in quantitativer Ausbeute 28.10 g (91 mmol) des Esters **259** als weißer Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[215]

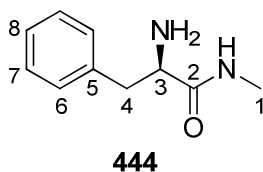
{FG-149}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.302 (d, 4-H₂), 3.790 (s, 1-H₃), 4.119 (bs, NH₂•HCl-H₃), 4.246 (t, 3-H), 7.247-7.401 (m, arom-H₅) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 6.5 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 36.25 (4-C), 53.06 (1-C), 54.12 (3-C), 128.00 (8-C), 129.15 (6-C), 129.45 (7-C), 133.69 (5-C), 169.14 (2-C) ppm.

8.3.2.2 Synthese von (*R*)-Phenylalaninmethylamid **444**



11.40 g (52.86 mmol, 1.00 Äq.) des Hydrochlorids **259** werden in 19.82 mL (158.57 mmol, 3.00 Äq.) einer 8 M Methylamin-Lösung in abs. Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch verfolgt und ist nach Zugabe eines weiteren Äquivalents Methylamin und einer Rührzeit von insgesamt 48 h vollständig. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 12 g Rohprodukt erhalten, welches anschließend in 20 mL THF gelöst und mit 7.37 mL (5.35 g, 52.86 mmol, 1.00 Äq.) Triethylamin entsalzt wird. Nachdem das Ammoniumsalz vollständig ausgefallen ist, wird dieses filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Dabei werden 7.74 g (43.43 mmol) des freien Amins **444** in einer Ausbeute von 82% erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[216]

{FG-154, FG-159}

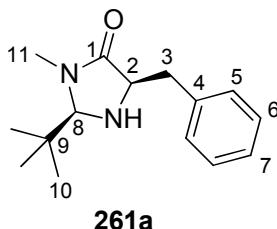
$R_F = 0.43$ (MeOH/DCM/NH₃ = 90:10:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.553 (bs, -NH₂), 2.679 (dd, 4-H), 2.811 ("d", 1-H₃), 3.285 (dd, 4'-H), 3.620 (m, 3-H), 7.203-7.343 (m, arom-H₅) ppm.

²J_{4,4'} = 13.3 Hz.

ESI-MS (MeOH): *m/z* (%): 201.2 (40, [M+Na]⁺), 179 (100, [M+H]⁺), 120.3 (57, [C₈H₁₀N]⁺).

8.3.2.3 Synthese von (2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-*tert*-butyl-3-methylimidazolidin-4-on **261a**



Unter Schlenkbedingungen werden in Anlehnung an W. C. MacMillan^[100] in einem Rundkolben 500 mg (2.81 mmol, 1.00 Äq.) Methylamid **444** und 300 mg 4 Å Molsieb in 5 mL THF vorgelegt und bei Raumtemperatur unter starkem Rühren mit 91 mg (560 μmol,

0.20 Äq.) Eisen(III)chlorid und 305 μ l (241 mg, 2.81 mmol, 1.00 Äq.) frisch destilliertem Pivalaldehyd versetzt. Während des Reaktionsverlaufs verändert sich die dunkelbraune Lösung nach hellbraun und ist nach 110 min vollständig umgesetzt. Daraufhin wird die Reaktionsmischung mit 3 mL einer ges. Kochsalzlösung hydrolysiert und nach Phasentrennung die wässrige Phase dreimal mit je 6 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (970 mg), welches beide Diastereomere enthält, wird chromatographisch aufgereinigt (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 3:1, 1:1, 1:2). Dabei werden 344 mg (1.40 mmol, 50% Ausbeute) farblose Kristalle von **261a** erhalten, die mittels Röntgenstrukturanalyse dem Diastereomer (2*R*,5*R*) zugeordnet werden konnten. Darüber hinaus werden 94 mg (380 μ mol, 14%) des Diastereomers **261b** ebenfalls als farblos kristalliner Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[100]
{FG-169, FG-172}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72.8 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

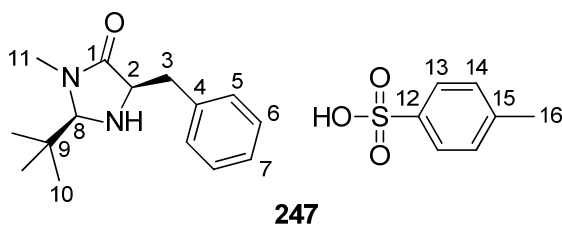
$$R_{\text{F}} = 0.41 \text{ (PE/EE/1\%NH}_3\text{)} = 1:6$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.835 (s, 10-H₉), 1.708 (bs, -NH), 2.912 ("s", 11-H₃), 2.928 (dd, 3-H), 3.153 (dd, 3'-H), 3.701 (m, 2-H), 4.053 (s, 8-H), 7.176-7.338 (m, arom-H₅) ppm.

$$^2J_{3,3'} = 14.0 \text{ Hz, } ^3J_{2,3'} = 4.1 \text{ Hz, } ^3J_{2,3} = 7.7 \text{ Hz.}$$

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 25.33 (10-C), 30.69 (11-C), 35.35 (9-C), 38.27 (3-C), 59.74 (2-C), 82.48 (8-C), 126.63 (7-C), 128.57 (5-C), 129.60 (6-C), 138.22 (4-C), 175.60 (1-C) ppm.

8.3.2.4 Synthese von (2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-*tert*-butyl-3-methylimidazolidin-4-on•TSA **247**



1.87 g (7.59 mmol, 1.00 Äq.) des Imidazolidinons **261a** werden in einem Rundkolben in 20 mL Acetonitril gelöst und mit 1.44 g (7.59 mmol, 1.00 Äq.) *p*-TSA•Monohydrat versetzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Bildung des weißen Niederschlags vollständig ist. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und in MeOH/Ether viermal bei 0°C umkristallisiert. Dabei werden die weißen Kristalle jeweils mit *n*-Hexan gewaschen. Nach Trocknen der Kristalle werden 2.10 g (5.02 mmol, 66%) des Imidazolidindoniumsalzes **247** erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[100]

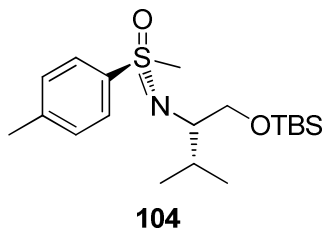
{FG-173}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.891 (s, 10-H₉), 2.358 (s, 16-H₃), 2.908 (s, 11-H₃), 3.208 (dd, 3-H), 3.655 (dd, 3'-H), 4.432 (m, 2-H), 4.729 (s, 8-H), 7.161-7.331 (m, arom-H₇), 7.706-7.745 (m, arom-H₂) ppm.

²*J*_{3,3'} = 14.4 Hz, ³*J*_{2,3'} = 2.8 Hz, ³*J*_{2,3} = 7.7 Hz.

8.4 Synthese des 2-Alkenylsulfoximins 110

8.4.1 Synthese des (S)-Methylsulfoximins-OTBS 104

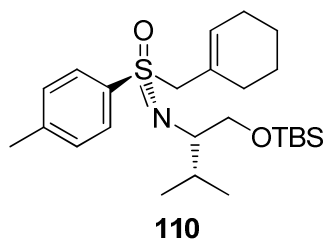


Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 20.00 g (83.56 mmol, 1.00 Äq.) von **92** in 200 mL abs. THF werden unter Schlenkbedingungen 92.75 mL (133.70 mmol, 1.60 Äq.) einer Methyllithium-Lösung (1.6 M, in *n*-Hexan) binnen 120 min langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Daraufhin werden 300 mL einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegossen und nach Phasentrennung die wässrige Phase noch dreimal mit jeweils 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 25.55 g eines gelben Öls erhalten (Verhältnis **104**/(Bis)sulfoximin = 12:1).

Das Rohprodukt wird in 150 mL abs. DCM aufgenommen und bei Raumtemperatur unter Schlenkbedingungen mit 12.22 g (18.11 mL, 167.12 mmol, 2.00 Äq.) Ethyldimethylamin und 1.02 g (8.36 mmol, 0.10 Äq.) DMAP versetzt. Nach Abkühlen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 20.15 g (133.69 mmol, 1.60 Äq.) TBSCl portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Anschließend wird die Mischung auf 250 mL Eiswasser gegossen, die Phasen werden separiert und anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 40.10 g eines gelben Öls als Rohprodukt erhalten, welches einer flashchromatographischen Aufreinigung unterzogen wird (Eluent: PE/ Et_2O = 2:1, 1:3). Dabei werden 25.33 g (68.53 mmol, 82%) von **104** als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[65]

{FG-064, FG-067}

8.4.2 Synthese des (S)-Cyclohexenylmethylsulfoximins 110



Hydroxyalkylierung: In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *P. Böhle*^[72] werden in einem Schlenkkolben 10.00 g (27.05 mmol, 1.00 Äq.) Methylsulfoximin **104** in 75 mL abs. THF auf -78°C abgekühlt. Anschließend werden 13.60 g *n*-BuLi in Hexan (20.00 mL, 29.76 mmol, 1.10 Äq.) binnen 8 min zugetropft und weitere 15 min bei gleicher Temperatur gerührt. Danach werden tropfenweise 3.45 g (3.65 mL, 35.17 mmol, 1.30 Äq.) frisch destilliertes Cyclohexanon zugegeben, weitere 5 min bei -78°C gerührt und anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf 200 mL eisgekühlte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase wird dreimal mit je 60 mL Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum werden 15.44 g Rohprodukt als braunes Öl erhalten. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung direkt in Folgereaktionen eingesetzt.

{FG-086}

Silylierung: In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *P. Böhle*^[72] werden bei angenommenen vollständigen Umsatzes der zuvor durchgeführten Hydroxyalkylierung 12.65 g (27.05 mmol, 1.00 Äq.) des Rohproduktes in 120 mL abs. DCM aufgenommen und mit 660.93 mg (5.41 mmol, 0.20 Äq.) DMAP und 3.96 g (5.86 mL, 54.10 mmol, 2.00 Äq.) Ethyldimethylamin versetzt. Danach wird 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt, die klare gelbe Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt und mit 5.19 mL (4.41 g, 40.58 mmol, 1.50 Äq.) frisch destilliertem TMSCl versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 80 mL Eiswasser gegossen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit je 60 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei werden 17.70 g eines hellgelben Öls als Rohprodukt erhalten, welches direkt ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wird.

{FG-087, FG-383}

Eliminierung und Isomerisierung: Der Literaturvorschrift von *P. Bühle*^[72] folgend, werden in einem Schlenkkolben unter angenommenen vollständigen Umsatzes der zuvor durchgeführten Silylierung 3.04 g (27.05 mmol, 1.00 Äq.) KO^tBu in 170 mL abs. Toluol suspendiert und bei -78°C mit 24.00 g (35.23 mL, 54.10 mmol, 2.00 Äq.) einer *n*-BuLi-Lösung in Hexan binnen 15 min versetzt und 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend werden 14.61 g (27.05 mmol, 1.00 Äq.) des silylierten Sulfoximins **243** in 40 mL abs. Toluol gelöst und innerhalb von 15 min zur orange-roten Lösung der Schlosser-Lochmann-Base zugetropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur langsam erwärmt und insgesamt drei Tage gerührt.

Die dunkelbraune Lösung wird mit 100 mL ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel werden 16.80 g eines gelb-braunen Feststoffs erhalten, welcher flashchromatographisch (Eluent: PE/EE = 20:1, 15:1) aufgereinigt wird. Dabei werden 7.54 g (16.76 mmol, 69%) eines weiß kristallinen Feststoffs erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[71]

{FG-088, FG-384}

R_F = 0.55 (PE/EE = 8:1)

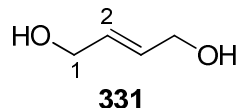
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.045 und -0.034 (s, OSiMe₂tBu), 0.842 (s, OSiMe₂tBu), 0.904 (d, 16-H₃), 0.978 (m, 16'-H₃), 1.415-1.554 (m, Cy-H₄), 1.796-1.919 (m, Cy-H₃), 1.990 (m, 15-H), 2.196 (m, Cy-H), 2.416 (s, 1-H₃), 3.078 (m, 13-H), 3.469 (dd, 14-H), 3.536 (dd, 14'-H), 3.623 (d, 6-H), 3.804 (d, 6'-H), 5.295 (m, 8-H), 7.262 (m, 4-H₂), 7.750 (m, 3-H₂) ppm.

²J_{6,6'} = 13.7 Hz, ³J_{13,14} = 5.7 Hz, ³J_{13,14'} = 7.8 Hz, ²J_{14,14'} = 10.0 Hz, ²J_{16,16'} = 13.7 Hz.

8.5 Asymmetrische allylische Aminierungsreaktionen

8.5.1 Allylalkoholsynthesen

8.5.1.1 Synthese von (*E*)-2-Buten-1,4-diol **331**



In Anlehnung an *M. Crimmins*^[145] werden in einem ausgeheiztem 500 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Blasenähler 2.69 g (70.86 mmol, 1.22 Äq.) LAH in 100 mL abs. THF suspendiert. In einem zweiten Kolben werden 5.00 g (58.08 mmol, 1.00 Äq.) 2-Butin-1,4-diol in 100 mL abs. THF gelöst und anschließend bei 0°C zur LAH Suspension langsam binnen einer Stunde kanüliert. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 4 h zum Rückfluss erhitzt und daraufhin bei 0°C mit 3 M NaOH solange hydrolysiert, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann. Die so erhaltene Lösung wird mit etherischer HCl auf pH 8 angesäuert, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Nach einer chromatographischen Aufreinigung der farblosen Rohmischung werden 2.33 g (26.45 mmol, 46%) des Butendiols **331** als farblose Flüssigkeit erhalten.

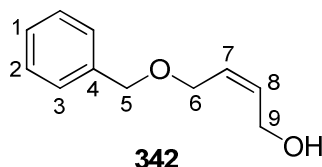
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[145]

{FG-233}

$R_F = 0.21$ (PE/EE = 1:9)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.976 (m, 2x -OH), 4.158 (m, 1-H₄), 5.881 (m, 2-H₂) ppm.

8.5.1.2 Synthese von (*Z*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol **342**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *F. Glorius*^[147] werden unter Schlenkbedingungen in einem Dreihalskolben mit Blasenähler und Rückflusskühler 27.85 mL (29.80 g, 338.23 mmol, 2.98 Äq.) *Z*-Buten-1,4-diol in abs. THF gelöst und bei 0°C portionsweise vorsichtig mit 2.86 g (119.18 mmol, 1.05 Äq.) NaH versetzt. Nachdem die Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt hat, werden 13.48 mL (19.41 g, 113.50 mmol, 1.00 Äq.) destilliertes

Benzylbromid zugetropft und 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 25 mL 1 N HCl und 20 mL H₂O angesäuert und das Zweiphasengemisch separiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 70 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum werden 37.5 g Rohprodukt erhalten, welches chromatographisch aufgereinigt wird (Eluent: PE/EE = 10:1 bis 1:2). Es werden 16.1 g (90.33 mmol, 90%) des Allylalkohols **342** als farblose Flüssigkeit erhalten.

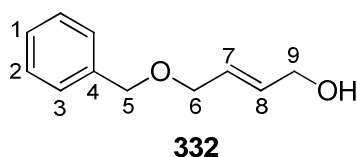
Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[147]

{FG-342}

$R_F = 0.40$ (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.255 (bs, -OH), 4.078, 4.138 (2x m, 6-H₂, 9-H₂), 4.512 (s, 5-H₂), 5.757 (m, 7-H, 8-H), 7.252-7.355 (m, arom-H₅) ppm.

8.5.1.3 Synthese von (*E*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol **332**



In einem ausgeheizten 500 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden 13.71 g (155.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-But-2-en-1,4-diol **331** in 200 mL abs. THF. vorgelegt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, bevor 3.77 g (157.00 mmol, 1.00 Äq.) Natriumhydrid vorsichtig zugegeben werden (starke Gasentwicklung). Es entsteht eine weiße Suspension. Nach 1.5 h ist keine Gasentwicklung mehr zu beobachten und innerhalb von 15 min werden 26.51 g (157.00 mmol, 1.00 Äq.) frisch destilliertes Benzylbromid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 20 h zum Rückfluss erhitzt und mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dabei sind sowohl (*E*)-But-2-en-1,4-diol **331** als auch Benzylbromid nachweisbar. Es werden zusätzlich 1.02 g Natriumhydrid (43.00 mmol, 0.30 Äq.) zugegeben und für weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 1N Salzsäure hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Neben dem gewünschten

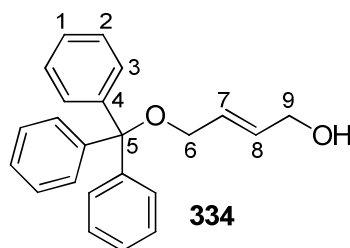
Monobenzylierten Produkt (*E*)-4-(Benzyloxy) but-2-en-1-ol **332** und dem zweifach benzylierten (*E*)-1,4-Bis(benzyloxy)but-2-en wird auch eine nicht weiter quantifizierte Menge Benzylbromid reisoliert. Insgesamt werden 8.93 g (33 mmol, 21%) (*E*)-1,4-Bis(benzyloxy)-but-2-en und 5.89 g (33 mmol, 21%) **332** in Form farbloser Öle erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[217]

{FG-DG-020}

$R_F = 0.17$ (PE/EE = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.783 (bs, -OH), 3.954, 4.062 (2x m, 6-H₂, 9-H₂), 4.445 (s, 5-H₂), 5.792 (m, 7-H, 8-H), 7.177-7.277 (m, arom-H₅) ppm.

8.5.1.4 Synthese von *E*-4-(Trityloxy)but-2-en-1-ol **334**



Der Literaturvorschrift von *M. J. Pérez-Pérez*^[146] folgend werden unter Schlenkbedingungen in einem 100 mL Schlenkkolben 5.00 g (56.75 mmol, 1.00 Äq.) *E*-2-Buten-1,4-diol **331**, 8.65 mL (6.32 g, 62.43 mmol, 1.10 Äq.) Triethylamin und 227.32 mg (2.27 mmol, 0.04 Äq.) DMAP in 20 mL abs. DCM gelöst und bei 0°C mit 15.82 g (56.75 mmol, 1.00 Äq.) Tritylchlorid versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung insgesamt 25 h gerührt und anschließend auf 25 mL einer ges. Kochsalzlösung gegossen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird daraufhin filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, wonach 21.55 g Rohprodukt erhalten werden. Eine chromatographische Aufreinigung ermöglicht die Isolation von 7.91 g (23.95 mmol, 42%) des gewünschten Tritylethers **334** in Form eines weißen Feststoffs, wobei ebenfalls 2.38 g (4.16 mmol, 7%) farblose Kristalle des tritylierten Alkohols **445** erhalten werden. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[146]

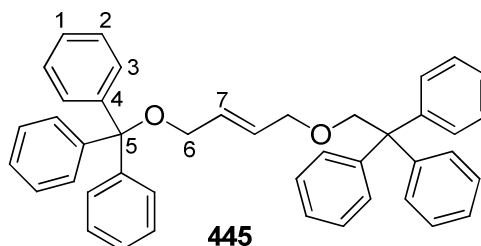
{FG-297}

$R_F = 0.21$ (PE/EE/1%NH₃ = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.335 (bt, -OH), 3.642 (m, 6-H₂), 4.177 (m, 9-H₂), 5.804, 6.003 (2x m, 7-H, 8-H), 7.202-7.326 (m, arom-H₉), 7.432-7.466 (m, arom-H₆) ppm.

$^3J_{OH,9} = 5.2$ Hz.

Nebenprodukt:



$R_F = 0.65$ (PE/EE/1%NH₃ = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.650 (m, 6-H₄), 5.925 (m, 7-H₂), 7.197-7.322 (m, arom-H₉), 7.436-7.479 (m, arom-H₆) ppm.

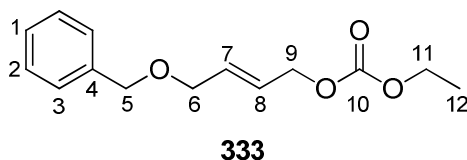
8.5.2 Allylcarbonatsynthesen

8.5.2.1 AAV-v01: Veresterung der Allylalkohole

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *G. Helmchen*^[133] werden unter Schlenkbedingungen in einem Kolben 1.00 Äq. des zu veresternden Allylalkohols in 2 mL/mmol abs. DCM und 1.50-2.00 Äq. trockenes Pyridin gelöst. Anschließend wird die Lösung auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 1.10-1.50 Äq. frisch destillierten Methylchloroformiat oder Ethylchloroformiat versetzt. Nach 1 h Rühren wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktionslösung wird daraufhin mit 1.5 mL/mmol einer ges. Kochsalzlösung hydrolysiert und nach einer Phasenseparation die organische Phase mit 1.5 mL/mmol einer ges. CuSO₄-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit 1.5 mL/mmol einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 1 mL/mmol DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum von den Lösungsmitteln

befreit. Die gewünschten Allylcarbonate werden nach einer chromatographischen Aufreinigung isoliert und bei -24°C gelagert.

8.5.2.2 Synthese des (*E*)-4-(Benzyloxy)but-2-enyl-ethylcarbonats **333**



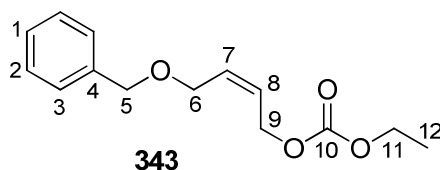
Der AAV-v01 folgend werden 1.60 g (8.98 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol **332** mit 1.09 mL (1.07 g, 13.46 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 1.29 mL (1.46 g, 13.47 mmol, 1.50 Äq.) Ethylchloroformiat in DCM innerhalb 5 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1) werden 1.77 g (7.07 mmol, 79%) des gewünschten Allylcarbonats **333** als hellgelbe klare Flüssigkeit erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[149]
{FG-326, FG-298}

R_F = 0.48 (PE/EE = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.306 (t, 12-H₃), 4.041 (m, 6-H₂), 4.199 (q, 11-H₂), 4.518 (s, 5-H₂), 4.634 (m, 9-H₂), 5.904 (m, 7-H, 8-H), 7.261-7.357 (m, arom-H₅) ppm.

³J_{11,12} = 7.1 Hz.

8.5.2.3 Synthese des (*Z*)-4-(Benzyloxy)but-2-enyl-ethylcarbonats **343**

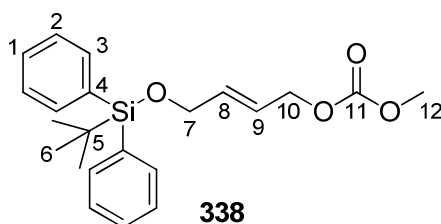


Der AAV-v01 folgend werden 15.00 g (84.16 mmol, 1.00 Äq.) (*Z*)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol **342** mit 10.19 mL (9.99 g, 126.24 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 12.02 mL (13.70 g, 126.24 mmol, 1.50 Äq.) Ethylchloroformiat in DCM innerhalb 2.5 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 12:1, 10:1) werden 19.50 g (77.91 mmol, 93%) des gewünschten Allylcarbonats **343** als hellgelbe klare Flüssigkeit erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[218]
{FG-343}

$R_F = 0.20$ (PE/EE/1%NH₃ = 8:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.292 (t, 12-H₃), 4.116 (m, 6-H), 4.137 (m, 6-H), 4.183 (q, 11-H₂), 4.508 (s, 5-H₂), 4.669 (m, 9-H), 4.691 (m, 9-H₂), 5.783 (m, 7-H, 8-H), 7.246-7.351 (m, arom-H₅) ppm.

8.5.2.4 Synthese des (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-enyl-methylcarbonats **338**



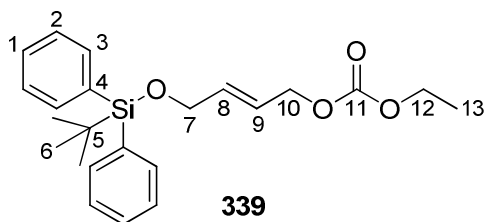
Unter Schlenkbedingungen werden in einem Rundkolben 800 mg (5.47 mmol, 1.00 Äq.) des *E*-4-Hydroxybut-2-enyl-methylcarbonats **336**, 891 μ l (600 mg, 8.21 mmol, 1.50 Äq.) Dimethylethylamin und 67 mg (550 μ mol, 0.10 Äq.) DMAP in 15 mL DCM gelöst und bei 0°C mit 1.70 mL (1.82 g, 6.57 mmol, 1.20 Äq.) destilliertem TBDPSCl tropfenweise versetzt. Nach der vollständigen Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 8 mL einer ges. Kochsalzlösung gegossen und das ausgefallene Ammoniumchlorid mit etwas H₂O komplett in Lösung gebracht. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase mit jeweils 10 mL Ether extrahiert. Im Anschluss daran werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltenen 2.6 g Rohprodukt werden chromatographisch aufgereinigt (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 9:1) und es werden 2.10 g (5.46 mmol, 99.8%) des Methylcarbonats **338** als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]

{FG-263}

$R_F = 0.50$ (PE/EE/1%NH₃ = 2:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.799 (s, 12-H₃), 4.225 (m, 7-H₂), 4.651 (m, 10-H₂), 5.904 (m, 8-H, 9-H), 7.357-7.453 (m, arom-H₆), 7.656-7.739 (m, arom-H₄) ppm.

8.5.2.5 Synthese des (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-enyl-ethylcarbonats **339**



339

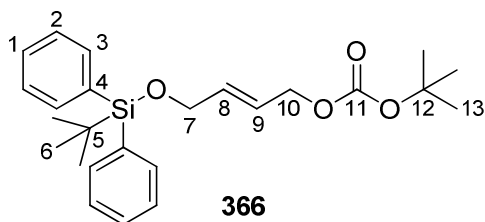
Der AAV-v01 folgend werden 2.00 g (6.13 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-en-1-ol mit 742 μ L (727 mg, 9.19 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 875 μ L (997 mg, 9.19 mmol, 1.50 Äq.) Ethylchloroformiat in DCM innerhalb 3.5 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 10:1) werden 1.94 g (4.87 mmol, 80%) des gewünschten Allylcarbonats **339** als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]
{FG-296}

R_F = 0.56 (PE/EE/1%NH₃ = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.077 (s, 6-H₉), 1.327 (t, 13-H₃), 4.219 (q, 12-H₂), 4.227 (m, 7-H₂), 4.649 (m, 10-H₂), 5.917 (m, 8-H, 9-H), 7.358-7.462 (m, arom-H₆), 7.664-7.704 (m, arom-H₄) ppm.

³J_{12,13} = 7.2 Hz.

8.5.2.6 (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-enyl-*tert*-butylcarbonats **366**



366

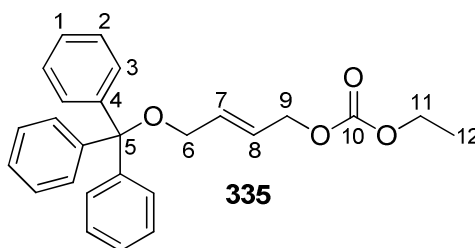
In Abweichung zur AAV-v01 werden 1.00 g (3.06 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-en-1-ol mit 494 μ L (485 mg, 6.13 mmol, 2.00 Äq.) Pyridin und 1.00 g (4.59 mmol, 1.50 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat in DCM innerhalb 24 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird daraufhin direkt vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 12:1, 3:1, 1:1) unterzogen. Es werden 777 mg (1.82 mmol, 60%) des gewünschten Allylcarbonats **366** als farbloses Öl erhalten. {FG-300}

$R_F = 0.64$ (PE/EE/1%NH₃ = 3:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.061 (s, 6-H₉), 1.498 (s, 13-H₉), 4.211 (m, 7-H₂), 4.571 (m, 10-H), 4.649 (m, 10'-H), 5.900 (m, 8-H, 9-H), 7.346-7.452 (m, arom-H₆), 7.650-7.690 (m, arom-H₄) ppm.

ESI-MS m/z (%): 449 (100, [M+Na]⁺), 393 (50, [M-33]⁺).

8.5.2.7 Synthese des (*E*)-4-(Trityloxy)but-2-enyl-ethylcarbonats **335**



Der AAV-v01 folgend werden 7.80 g (23.61 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-(Trityloxy)but-2-en-1-ol **334** mit 3.24 mL (3.17 mg, 40.13 mmol, 1.70 Äq.) Pyridin und 3.37 mL (3.84 g, 35.41 mmol, 1.50 Äq.) Ethylchloroformiat in DCM innerhalb 2 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 9:1) werden 8.20 g (20.37 mmol, 86%) des gewünschten Allylcarbonats **335** als weißer Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]

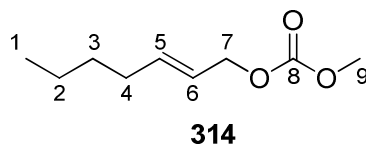
{FG-299}

$R_F = 0.26$ (PE/EE/1%NH₃ = 8:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.310 (t, 12-H₃), 3.635 (m, 6-H₂), 4.203 (q, 11-H₂), 4.643 (m, 9-H₂), 5.834-6.046 (m, 7-H, 8-H), 7.194-7.319 (m, arom-H₉), 7.417-7.477 (m, arom-H₆) ppm.

$^3J_{11,12} = 7.1$ Hz.

8.5.2.8 Synthese des (*E*)-Hept-2-en-1-yl-methylcarbonats **314**



Der AAV-v01 folgend werden 4.93 g (43.18 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Hepten-1-ol mit 5.22 mL (5.12 mg, 64.78 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 4.67 mL (5.71 g, 60.46 mmol, 1.40 Äq.) Methylchloroformiat in DCM innerhalb 2.5 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 14:1) werden 7.50 g (43.18 mmol, 99%) des gewünschten Allylcarbonats **314** als farblose Flüssigkeit erhalten.

{FG-348, FG-387}

R_F = 0.63 (PE/EE/1%NH₃ = 8:1)

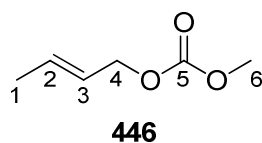
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.869 (t, 1-H₃), 1.253-1.379 (m, 2-H₂, 3-H₂), 2.037 (m, 4-H₂), 3.752 (s, 9-H₃), 4.544 ("dq", 7-H₂), 5.560 ("ddt", 6-H), 5.789 ("dt", 5-H) ppm.
 $^3J_{1,2}$ = 7.2 Hz, $^3J_{4,5}$ = 6.6 Hz, $^3J_{5,6}$ = 15.7 Hz, $^4J_{5,7}$ = 0.9 Hz, $^3J_{6,7}$ = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.16 (1-C), 22.46 (2-C), 31.24 (3-C), 32.19 (4-C), 54.94 (9-C), 68.99 (7-C), 123.45 (6-C), 137.78 (5-C), 155.66 (8-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 172 (2, [M]⁺), 115 (2, [C₅H₇O]⁺), 96 (63, [C₇H₁₂]⁺), 54 (100, [C₄H₆]⁺).

EI-HRMS m/z (C₉H₁₆O₃): ber.: 172.1099
 gef.: 172.1100 ± 0.0001

8.5.2.9 Synthese des (*E*)-Crotylmethylcarbonats **446**



Der AAV-v01 folgend werden 5.00 g (69.34 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-Crotylalkohol mit 8.40 mL (8.23 mg, 104.01 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 7.52 mL (9.17 g, 97.08 mmol, 1.40 Äq.) Methylchloroformiat in DCM innerhalb 2.5 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/ = 14:1) werden 7.60 g (58.40 mmol, 84%) des gewünschten Crotylcarbonats **446** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[219]

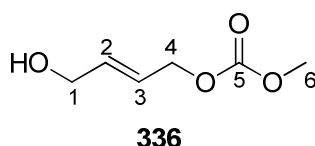
{FG-411}

$R_F = 0.54$ (PE/EE = 3:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.694 (ddt, 1-H₃), 3.738 (s, 6-H₃), 4.512 (dq, 4-H₂), 5.573, 5.802 (2x m, 2-H, 3-H) ppm.

⁵J_{1,4} = 1.1 Hz, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, ⁴J_{1,3} = 2.1 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.1 Hz, ³J_{3,4} = 6.5 Hz.

8.5.2.10 Synthese des (*E*)-4-Hydroxybut-2-enyl-methylcarbonats **336**



Der AAV-v01 folgend werden 1.49 g (16.85 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Buten-1,4-diol **331** mit 2.04 mL (2.00 g, 25.28 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 1.43 mL (1.75 g, 18.54 mmol, 1.10 Äq.) Methylchloroformiat in DCM innerhalb 18 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 1:1) werden 1.31 g (8.96 mmol, 53%) des gewünschten Methylcarbonats **336** als farblose Flüssigkeit erhalten. Darüber hinaus werden 926 mg (4.54 mmol, 27%) des Bis(carbonat)s **376** als Nebenprodukt erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]

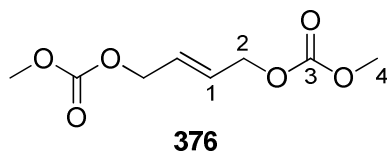
{FG-234, FG-293}

$R_F = 0.48$ (PE/EE/1%NH₃ = 1:5)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.091 (bs, -OH), 3.753 (s, 6-H₃), 4.134 (m, 1-H₂), 4.607 (dq, 4-H₂), 5.792, 5.937 (2x m, 2-H, 3-H) ppm.

$^5J_{1,4}$ = 1.2 Hz, $^4J_{2,4}$ = 1.2 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.9 Hz.

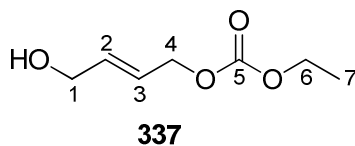
Nebenprodukt:



R_F = 0.67 (PE/EE/1%NH₃ = 1:5)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.792 (s, 4-H₆), 4.645 (m, 2-H₄), 5.910 (m, 1-H₂) ppm.

8.5.2.11 Synthese des (*E*)-4-Hydroxybut-2-enyl-ethylcarbonats **337**



Der AAV-v01 folgend werden 2.00 g (22.70 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Buten-1,4-diol **331** mit 2.75 mL (2.69 g, 34.05 mmol, 1.50 Äq.) Pyridin und 2.38 mL (2.71 g, 24.97 mmol, 1.10 Äq.) Ethylchloroformiat in DCM innerhalb 18 h umgesetzt. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/ = 2:1, 1:1, 1:2) werden 2.81 g (17.54 mmol, 77%) des gewünschten Ethylcarbonats **337** als farbloses Öl erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]

{FG-373}

R_F = 0.45 (PE/EE = 1:2)

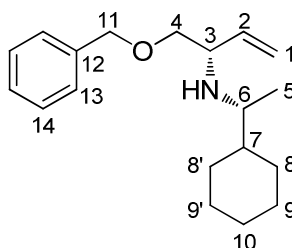
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.280 (t, 7-H₃), 1.976 (bt, -OH), 4.138 (m, 1-H₂), 4.170 (q, 6-H₂), 4.602 (dq, 4-H₂), 5.811 (m, 3-H), 5.943 (m, 2-H) ppm.

$^3J_{OH,1}$ = 5.1 Hz, $^5J_{1,4}$ = 1.2 Hz, $^3J_{2,3}$ = 15.5 Hz, $^4J_{2,4}$ = 1.2 Hz, $^3J_{3,4}$ = 5.9 Hz, $^3J_{6,7}$ = 7.1 Hz.

8.5.3 AAV-v02: Iridium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierungen

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von *G. Helmchen*^[133] werden unter Schlenkbedingungen in einem Schlenkfinger 0.02 Äq. des Iridiumkomplexes $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ **321**, 0.04 Äq. des entsprechenden Phosphoramidits **L1 316**, **L1.5** oder **L2** und 0.08 Äq. wasserfreies 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-en (TBD) eingewogen und in 2 mL/mmol entgastem über LAH getrocknetem THF gelöst. Anschließend wird 2 h bei RT gerührt, wobei sich die Reaktionslösung orange-gelb trübt. Nach Zugabe von 1.00 Äq. des entsprechenden Allylcarbonats klärt die orangene Lösung auf und es werden nach 5 min Rühren 1.20 Äq. des entsprechenden Stickstoffnukleophils zugetropft. Die Reaktion wird anschließend bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Anschließend werden durch eine flash-chromatographische Aufreinigung die isolierten Produkte erhalten.

8.5.3.1 Synthese des (S)-1-(Benzyloxy)-N-((R)-1-cyclohexylethyl)but-3-en-2-amins **348**



348

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 200 mg (800 μmol , 1.00 Äq.) (*E*)-4-(Benzyloxy)but-2-enyl-ethylcarbonat **333** mit 143 μl (122 mg, 960 μmol , 1.20 Äq.) frisch destilliertem (*R*)-1-Cyclohexylethylamin **344** in Gegenwart von 17.3 mg (30 μmol , 0.04 Äq.) des (*aS,S,S*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(S)** umgesetzt. Nach 16 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 14:1, 12:1, 5:1, 1:2) werden 105 mg (365 μmol , 46%) des Allylamins **348** als farbloses Öl erhalten. Außerdem werden zwei Mischfraktionen erhalten, welche sich jeweils aus dem gewünschten Produkt **348** und einer zweiten Verbindung zusammensetzen und die sich nicht weiter auftrennen lassen. Diese setzen sich wie folgt zusammensetzen:

Mischfraktion 1: 57 mg farbloses Öl im Verhältnis **348/350**(Carbamat) = 3:1

Mischfraktion 2: 25 mg hellgelbes Öl im Verhältnis **348/349**(lineares NP) = 1.5:1

{FG-370, FG-365}

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0.0^{\circ}$ ($c = 0.95$, DCM)

$R_F = 0.08$ (PE/EE = 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 0.963$ (d, 5- H_3), 0.980-1.251 (m, Cy- H_5), 1.397 (m, 7-H), 1.604-1.769 (m, Cy- H_4), 2.524 (dq, 6-H), 3.427 (m, 4- H_2 und 3-H), 4.532 (s, 11- H_2), 5.114 ("dd", 1- H_c), 5.209 ("ddd", 1- H_i), 5.701 (m, 2-H), 7.264-7.358 (m, arom- H_5) ppm.

$^2J_{1c,1t} = 1.7$ Hz, $^3J_{1c,2} = 10.2$ Hz, $^3J_{1t,2} = 17.3$ Hz, $^4J_{1t,3} = 0.6$ Hz $^3J_{5,6} = 6.7$ Hz, $^3J_{6,7} = 4.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 18.32$ (5-C), 26.88, 27.13, 27.20, 27.37, 30.55 (8,8',9,9',10-C), 42.14 (7-C), 55.44 (6-C), 59.62 (3-C), 73.42 (11-C), 73.98 (4-C), 116.77 (1-C), 127.85, 128.66 (arom-C), 136.69 (12-C), 139.62 (2-C) ppm.

IR (Film): $\nu = 3339$ (w, N-H), 3065 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 2924 (s, C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$), 2851 (m), 1641 (m, C= $\text{C}_{\text{sp}2}$), 1496 (m), 1450 (m, C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$), 1362 (m, CH_3), 1099 (s), 1028 (m), 994 (w), 919 (w), 734 (m), 697 (m), 602 (w) cm^{-1} .

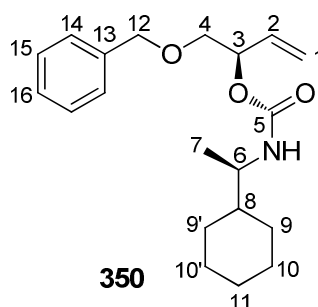
EI-MS m/z (%): 204 (43, $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$), 166 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}]^+$), 91 (41, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$):

ber.: 204.1388

gef.: 204.1380 ± 0.0008

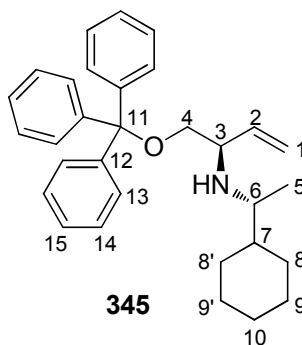
Nebenprodukt:



$R_F = 0.10$ (PE/EE = 3:1)

ESI-MS m/z (%): 354.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

8.5.3.2 Synthese des (*R*)-*N*-((*R*)-1-cyclohexylethyl)-1-(trityloxy)but-3-en-2-amins **345**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 300 mg (750 μmol , 1.00 Äq.) (*E*)-4-(Trityloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **335** mit 133 μl (114 mg, 890 μmol , 1.20 Äq.) frisch destilliertem (*R*)-1-Cyclohexylethylamin **344** in Gegenwart von 16.1 mg (30 μmol , 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach 24 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 1:3, 1:5) werden 60 mg (140 μmol , 18% Ausbeute) des gewünschten Allylamins **345** als farblose Flüssigkeit erhalten. Darüber hinaus werden 221 mg (460 μmol , 61%) des Carbamats **347** und 52 mg (67.50 μmol , 9% Ausbeute) des linearen Allylamins **346** isoliert.

{FG-356}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.1^{\circ} (c = 1.3, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.19 (\text{PE/EE/1\%NH}_3 = 5:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 0.961 (d, 5- H_3), 0.988-1.292 (m, Cy- H_6), 1.634-1.749 (m, Cy- H_5), 2.426 ("p", 6-H), 3.088 (dd, 4-H), 3.147 (dd, 4'-H), 3.309 (dt, 3-H), 5.070 (ddd, 1c-H), 5.129 (ddd, 1t-H), 5.592 (ddd, 2-H), 7.212-7.246 (m, arom- H_3), 7.273-7.310 (m, arom- H_6), 7.426-7.450 (m, arom- H_6) ppm.

$^2J_{1c,1t} = 1.8 \text{ Hz}$, $^3J_{1c,2} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{1t,2} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4} = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4'} = 4.8 \text{ Hz}$, $^2J_{4,4'} = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J_{5,6} = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7} = 6.4 \text{ Hz}$.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 16.83 (5-C), 26.89, 27.03, 27.20, 28.67, 30.16 (Cy-C), 44.36 (7-C), 54.52 (6-C), 59.43 (3-C), 67.47 (4-C), 86.90 (11-C), 116.79 (1-C), 127.28 (15-C), 128.10 (13-C), 129.10 (14-C), 139.96 (2-C), 144.55 (12-C) ppm.

IR (Film): ν = 3357 (w, N-H), 3058 (m, C-H_{sp2}), 2925 (s, C-H_{aliph.}), 2852 (m), 1641 (w, C=C_{sp2}), 1596 (w, C=C_{arom.}), 1490 (m), 1448 (m, C-H_{aliph.}), 1375 (m, CH₃), 1265 (s), 1220 (m), 1068 (m), 1032 (m), 924 (w), 899 (w), 763 (m), 739 (s), 704 (s), 632 (m) cm⁻¹.

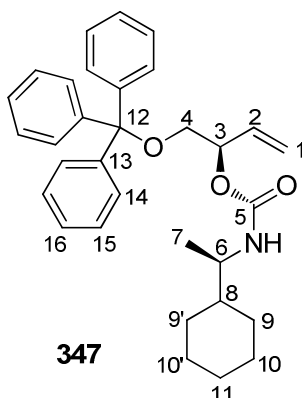
ESI-MS m/z (%): 462.4 (23, [M+Na]⁺), 440.4 (18, [M+H]⁺), 243.2 (100, [C₁₉H₁₂]⁺).

EI-MS m/z (%): 243 (58, [C₁₉H₁₅]⁺), 166 (100, [C₁₁H₂₀N]⁺).

EI-HRMS m/z (C₂₅H₂₆NO): ber.: 356.2014
 gef.: 356.1971 ± 0.0043

EI-HRMS m/z (C₁₁H₂₀N): ber.: 166.1596
 gef.: 166.1577 ± 0.0019

Nebenprodukt:



R_F = 0.27 (PE/EE/1%NH₃ = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.008 (m, Cy-H₂), 1.114 (d, 7-H₃), 1.130 (m, Cy-H), 1.215 (m, Cy-H₂), 1.321 (m, 8-H), 1.671 (m, Cy-H₂), 1.761 (m, Cy-H₂), 3.187 (d, 4-H₂), 3.602 (m, 6-H), 4.572 (m, -NH), 5.182 (dt, 1_c-H), 5.278 (dt, 1_t-H), 5.415 (m, 3-H), 5.844 (ddd, 2-H), 7.228 (tt, arom-H₃), 7.270-7.308 (m, arom-H₆), 7.430-7.458 (m, arom-H₃) ppm.

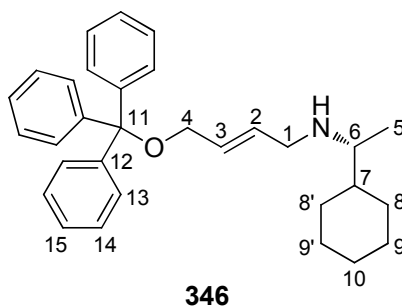
²J_{1c,1t} = 1.4 Hz, ³J_{1c,2} = 10.7 Hz, ³J_{1t,2} = 17.4 Hz, ³J_{2,3} = 5.8 Hz ³J_{3,4} = 5.4 Hz, ³J_{6,NH} = 9.0 Hz
³J_{6,7} = 7.1 Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 18.65 (7-C), 2x 26.55, 26.78, 29.28, 29.37 (Cy-C), 43.72 (8-C), 51.72 (6-C), 65.95 (4-C), 74.01 (3-C), 86.84 (12-C), 117.36 (1-C), 127.32 (16-C), 128.11 (14-C), 129.08 (15-C), 134.78 (2-C), 144.29 (13-C), 155.81 (5-C) ppm.

IR (Film): ν = 3434 (m, N-H), 3338 (m, N-H), 3058 (m, $\text{C-H}_{\text{sp}2}$), 2926 (s, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 2853 (m), 1712 (s, $\text{C=O}_{\text{Carbam.}}$), 1647 (m, $\text{C=C}_{\text{sp}2}$), 1596 (w, $\text{C=C}_{\text{arom.}}$), 1506 (m), 1449 (m, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 1379 (m, CH_3), 1265 (m), 1222 (m), 1079 (m), 988 (m), 934 (w), 765 (m), 739 (s), 706 (s), 632 (m) cm^{-1} .

ESI-MS m/z (%): 506.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Nebenprodukt:



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.5$ ($c = 0.75$, DCM)

$R_{\text{F}} = 0.55$ (PE/EE/1% $\text{NH}_3 = 1:1$)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 0.890-0.984 (m, Cy- H_2), 0.917 (d, 5- H_3), 1.012-1.201 (m, Cy- H_4), 1.271 (m, 7-H), 1.590 (m, Cy- H_2), 1.624 (bs, NH), 1.676 (m, Cy- H_2), 2.422 (m, 6-H), 3.109 (ddd, 1-H), 3.240 (ddd, 1'-H), 3.518 (m, 4- H_2), 5.637 ("dt", 3-H), 5.810 ("dt", 2-H), 7.122-7.164 (m, arom- H_3), 7.187-7.225 (m, arom- H_6), 7.364-7.390 (m, arom- H_6) ppm.

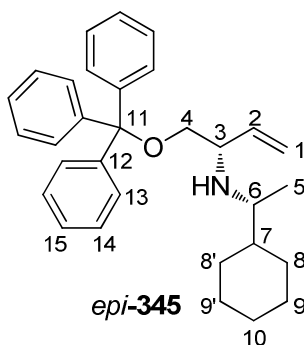
$^2J_{1,1'} = 13.6$ Hz, $^3J_{1',2} = 5.8$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.0$ Hz, $^4J_{1',3} = 1.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 15.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.4$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 16.91 (5-C), 26.85, 27.02, 27.11, 28.26, 30.27 (Cy-C), 43.25 (7-C), 49.48 (1-C), 57.50 (6-C), 64.74 (4-C), 87.12 (11-C), 127.24 (15-C), 128.09 (13-C), 128.59 (3-C), 128.97 (14-C), 130.67 (2-C), 144.55 (12-C) ppm.

IR (Film): ν = 3353 (w, N-H), 3057 (m, C-H_{sp^2}), 2926 (s, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 2853 (m), 1667 (m, C=C_{sp^2}), 1597 (w, $\text{C=C}_{\text{arom.}}$), 1490 (m), 1448 (m, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 1378 (m, CH_3), 1265 (m), 1220 (m), 1055 (m), 1032 (m), 1002 (w), 972 (w), 898 (m), 738 (s), 704 (s), 632 (m) cm^{-1} .

ESI-MS m/z (%): 440.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 243.1 (52, $[\text{C}_{19}\text{H}_{12}]^+$).

8.5.3.3 Synthese des (S)-N-((R)-1-Cyclohexylethyl)-1-(trityloxy)but-3-en-2-amins *epi*-**345**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 300 mg (750 μmol , 1.00 Äq.) (*E*)-4-(Trityloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **335** mit 133 μl (114 mg, 890 μmol , 1.20 Äq.) frisch destilliertem (*R*)-1-Cyclohexylethylamin **344** in Gegenwart von 16.1 mg (30 μmol , 0.04 Äq.) des (a*S,S,S*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*S*) umgesetzt. Nach 24 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 24:1, 20:1, 10:1, 8:1) werden 81 mg (180 μmol , 25%) des gewünschten Allylamins *epi*-**345** als farbloses Öl erhalten. Darüber hinaus werden 57 mg (130 μmol , 17%) des linearen Allylamins **346** isoliert. 104 mg einer Mischfraktion bestehend aus *epi*-**345** und dem Carbamat *epi*-**347** kann chromatographisch nicht weiter getrennt werden.

{FG-355}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 16.5^\circ (c = 1.5, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.36 (\text{PE/EE/1\%NH}_3 = 5:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.852 (d, 5-H₃), 0.893-0.985 (m, Cy-H₂), 1.017-1.105 (m, Cy-H), 1.129-1.216 (m, Cy-H₂), 1.325 (m, 7-H), 1.539-1.719 (m, NH und Cy-H₅), 2.374 (m, 6-H), 2.986 (bt, 4-H), 3.053 (dd, 4'-H), 3.216 (m, 3-H), 4.969 ("dq", 1c-H), 5.050 ("dq", 1t-H), 5.553 (ddd, 2-H), 7.123-7.158 (m, arom-H₃), 7.185-7.223 (m, arom-H₆), 7.345-7.370 (m, arom-H₆) ppm.

²J_{1c,1t} = 0.9 Hz, ³J_{1c,2} = 10.3 Hz, ³J_{1t,2} = 17.3 Hz, ⁴J_{1t,3} = 0.9 Hz, ³J_{5,6} = 6.6 Hz, ²J_{4,4'} = 9.2 Hz, ³J_{4',3} = 4.7 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 18.37 (5-C), 26.94, 27.15, 27.23, 27.67, 30.69 (Cy-C), 42.32 (7-C), 55.54 (6-C), 60.38 (3-C), 67.17 (4-C), 86.98 (11-C), 116.50 (1-C), 127.27 (15-C), 128.08 (13-C), 129.06 (14-C), 139.92 (2-C), 144.47 (12-C) ppm.

IR (Film): ν = 3357 (w, N-H), 3057 (m, C-H_{sp2}), 2927 (s, C-H_{aliph.}), 2853 (m), 1664 (m, C=C_{sp2}), 1596 (w, C=C_{arom.}), 1491 (m), 1448 (m, C-H_{aliph.}), 1380 (m, CH₃), 1265 (m), 1220 (m), 1077 (m), 1032 (m), 933 (w), 899 (w), 763 (m), 746 (m), 704 (s), 632 (m) cm⁻¹.

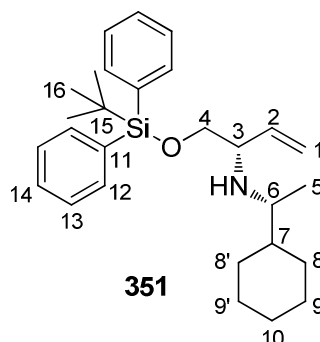
ESI-MS m/z (%): 462.4 (22, [M+Na]⁺), 440.2 (88, [M+H]⁺), 243.2 (100, [C₁₉H₁₅]⁺).

EI-MS m/z (%): 243 (60, [C₁₉H₁₅]⁺), 166 (100, [C₁₁H₂₀N]⁺).

EI-HRMS m/z (C₂₅H₂₆NO): ber.: 356.2014
 gef.: 356.1970 ± 0.0044

EI-HRMS m/z (C₁₁H₂₀N): ber.: 166.1596
 gef.: 166.1584 ± 0.0012

8.5.3.4 Synthese des (S)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-N-((R)-1-cyclohexylethyl)but-3-en-2-amins **351**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 200 mg (800 μ mol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-en-1-yl-methylcarbonat **338** mit 93 μ l (79 mg, 620 μ mol, 1.20 Äq.) frisch destilliertem (*R*)-1-Cyclohexylethylamin **344** in Gegenwart von 11.2 mg (20 μ mol, 0.04 Äq.) des (a*S,S,S*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*S*) umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 19:1, 14:1, 2:1, 1:3) werden 47 mg des Allylamins **351** als farbloses Öl erhalten. Außerdem wird eine Mischfraktionen erhalten, welche sich aus dem gewünschten Produkt **351** und einer zweiten Silylverbindung wie folgt zusammensetzt:

Mischfraktion: 177 mg farbloses Öl, davon 97 mg **351** und 57 mg *tert*-Butyldiphenylsilanol.
{FG-369}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 10.5^{\circ} \text{ (c = 1.0, DCM)}$$

$$R_{\text{F}} = 0.38 \text{ (PE/EE = 3:1)}$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.971 (d, 5-H₃), 1.016 (m, Cy-H), 1.072 (s, 16-H₉), 1.111-1.289 (m, Cy-H₄), 1.421 (m, 7-H), 1.632-1.770 (m, Cy-H₅), 1.840 (bs, -NH), 2.512 (m, 6-H), 3.308 (m, 3-H), 3.582 (m, 4-H₂), 5.062 (ddd, 1c-H), 5.144 (ddd, 1t-H), 5.629 (ddd, 2-H), 7.364-7.449 (m, arom-H₆), 7.669-7.691 (m, arom-H₄) ppm.

²J_{1c,1t} = 1.8 Hz, ³J_{1c,2} = 10.2 Hz, ³J_{1t,2} = 17.3 Hz, ⁴J_{1t,3} = 0.8 Hz, ⁴J_{1c,3} = 0.6 Hz, ³J_{2,3} = 7.7 Hz, ³J_{5,6} = 6.6 Hz.

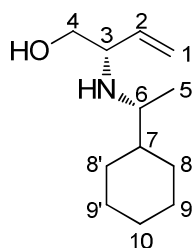
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 18.48 (5-C), 19.57 (15-C), 26.67, 27.41 (2x), 30.61 (2x) (Cy-C), 27.18 (16-C), 30.61 (7-C), 42.22 (6-C), 55.43 (3-C), 61.92 (4-C), 116.85 (1-C),

127.98, 129.99 (arom-C), 133.81 (11-C), 133.90 (11'-C), 136.94, 136.97 (arom-C), 139.60 (2-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 435 (3, $[M]^+$), 378 (6, $[M-tBu]^+$), 352 (12, $[C_{22}H_{30}NOSi]^+$), 166 (100, $[C_{11}H_{20}N^+]$).

EI-HRMS m/z ($C_{28}H_{41}NO_{Si}$): ber.: 435.2957
gef.: 435.2944 \pm 0.0013

8.5.3.5 (*S*)-2-(((*R*)-1-cyclohexylethyl)amino)but-3-en-1-ol **353**



353

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 100 mg (680 μ mol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-Hydroxybut-2-en-1-yl-methylcarbonat **336** mit 122 μ l (104 mg, 820 μ mol, 1.20 Äq.) frisch destilliertem (*R*)-1-Cyclohexylethylamin **344** in Gegenwart von 14.8 mg (30 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aS,S,S*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*S*) umgesetzt. Nach 20 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 1:3, 1:5) werden 117 mg (590 μ mol, 87%) des Allylamins **353** als farbloses Öl erhalten.
{FG-371, FG-367}

$[\alpha]_D^{20} = 5.3^\circ$ ($c = 0.8$, DCM)

$R_F = 0.20$ (DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.981 (d, 5-H₃), 1.001-1.262 (m, Cy-H₅), 1.314 (m, 7-H), 1.540-2.200 (bs, OH, NH), 1.630-1.762 (m, Cy-H₅), 2.512 (dq, 6-H), 3.207-3.280 (m, 3-H, 4-H), 3.542 (dd, 4'-H), 5.151 (m, 1-H₂), 5.677 (ddd, 2-H) ppm.

$^3J_{1c,2} = 10.4$ Hz, $^3J_{1t,2} = 17.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, $^2J_{4,4'} = 9.6$ Hz, $^3J_{4,3} = 3.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 4.5$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 18.36 (5-C), 26.86, 27.07, 27.17, 27.96, 30.18 (Cy-C), 42.94 (7-C), 55.44 (6-C), 60.97 (3-C), 64.77 (4-C), 116.75 (1-C), 136.99 (2-C) ppm.

IR (Film): ν = 3306 (s, O-H, N-H), 3077 (m, $\text{C-H}_{\text{sp}2}$), 2926 (s, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 2852 (m), 1664 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{sp}2}$), 1449 (m, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 1378 (m, CH_3), 1265 (m), 1064 (m), 921 (w), 899 (w), 737 (s), 704 (s) cm^{-1} .

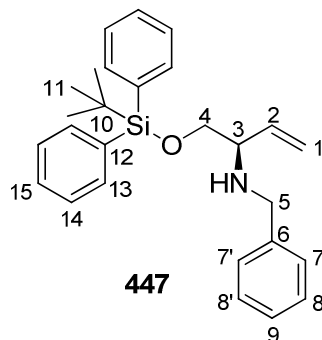
ESI-MS m/z (%): 220.1 (45, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 198.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

EI-MS m/z (%): 166 (46, $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}]^+$), 114 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}$):
ber.: 166.1596
gef.: 166.1613 ± 0.0017

EI-HRMS m/z ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$):
ber.: 114.0919
gef.: 114.0924 ± 0.0005

8.5.3.6 Synthese des (*R*)-*N*-Benzyl-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)but-3-en-2-amins **447**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 300 mg (780 μmol , 1.00 Äq.) (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-enyl-methylcarbonat **338** mit 100 mg (940 μmol , 1.20 Äq.) frisch destilliertem Benzylamin in Gegenwart von 16.8 mg (31 μmol , 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*R*) umgesetzt. Nach vier Tagen Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 15:1, 9:1, 5:1) werden 173 mg (420 μmol , 53%) des Allylamins **447** als farbloses Öl erhalten.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[133]

{FG-270}

$R_F = 0.24$ (PE/EE = 5:1)

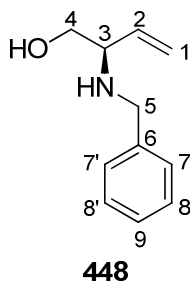
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.057 (s, 11- H_9), 2.109 (bs, NH), 3.271 (m, 3-H), 3.646 (dd, 4- H_2), 3.680 (d, 5-H), 3.897 (d, 5'-H), 5.156 (ddd, 1c-H), 5.189 (ddd, 1t-H), 5.643 (ddd, 2-H), 7.244-7.460 (m, arom- H_{11}), 7.618-7.674 (m, arom- H_4) ppm.

$^2J_{1c,1t} = 0.9$ Hz, $^3J_{1c,2} = 10.2$ Hz, $^3J_{1t,2} = 17.3$ Hz, $^4J_{1t,3} = 1.9$ Hz, $^4J_{1c,3} = 1.9$ Hz, $^2J_{4,4'} = 6.6$ Hz, $^2J_{5,5'} = 13.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 19.60 (10-C), 27.20 (11-C), 51.44 (5-C), 62.60 (3-C), 67.28 (4-C), 118.14 (1-C), 127.12, 128.04, 128.44, 128.76, 130.04 (arom-C), 133.75, 133.82 (12-C, 12'-C), 135.94 (arom-C), 138.08 (2-C), 141.05 (6-C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 438.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8.5.3.7 Synthese des (*R*)-2-(Benzylamino)but-3-en-1-ols **448**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 200 mg (1.37 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-Hydroxybut-2-en-1-yl-methylcarbonat **336** mit 194 μl (1.78 mmol, 1.30 Äq.) frisch destilliertem Benzylamin in Gegenwart von 29.5 mg (51 μmol , 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach 3 d Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 1:5; EE/MeOH = 9:1) werden 43 mg (420 μmol , 9% Ausbeute) des Allylamins **448** als gelbes Öl erhalten. Darüber hinaus werden 22 mg (250 μmol , 18%) 1,4-*E*-Butendiol **331** und 53 mg (260 mmol, 19%) des Allylbis(carbonat)s **376** isoliert. Die analytischen Daten des gewünschten Allylamins **448** entsprechen der Literatur.^[133]

{FG-267}

$R_F = 0.16$ (EE/MeOH = 9:1)

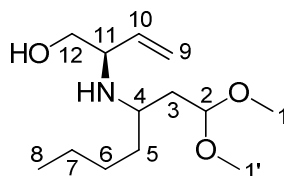
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.206 (bs, OH, NH), 3.236 (ddt, 3-H), 3.406 (dd, 4*t*-H), 3.615 (dd, 4*c*-H), 3.673 (d, 5-H), 3.883 (d, 5'-H), 5.228 (ddd, 1*t*-H), 5.271 (m, 1*c*-H), 5.693 (m, 2-H), 7.223-7.383 (m, arom-H₅) ppm.

$^2J_{1c,1t}$ = 0.8 Hz, $^3J_{1t,2}$ = 7.3 Hz, $^4J_{1t,3}$ = 0.8 Hz, $^3J_{3,4c}$ = 4.5 Hz, $^3J_{3,4t}$ = 7.9 Hz, $^2J_{4,4'}$ = 10.6 Hz, $^2J_{5',5}$ = 13.0 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 51.22 (5-C), 62.40 (3-C), 64.90 (4-C), 118.32 (1-C), 127.48 (9-C), 128.59, 128.83 (7-C, 8-C) 137.41 (2-C), 140.18 (6-C) ppm.

ESI-MS *m/z* (%): 178.1 (100, [M+H]⁺)

8.5.3.8 Synthese des (2*R*)-2-((1,1-Dimethoxyheptan-3-yl)amino)but-3-en-1-ols **367**



367

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 100 mg (680 μ mol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-hydroxybut-2-en-1-yl-methylcarbonat **336** mit 143 mg (820 μ mol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 14.8 mg (27 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach 3 d Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 1:5; EE/MeOH = 9:1) werden 34 mg (140 μ mol, 20%) des Allylamins **367** als farbloses Öl als Diastereomerengemisch erhalten.
{FG-268}

R_F = 0.11 (EE/MeOH = 9:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.896 (8-H₃), 1.245-1.486 (m, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂), 1.602-1.767 (m, 3-H₂), 2.235 (bs, -OH, -NH), 2.740 (m, 4-H), 3.222, 2x 3.325, 3.336 (s, 1-H₃, 1'-H₃), 3.262 (m, 11-H), 3.331 (m, 12-H), 3.592 (m, 12'-H), 4.470, 4.581 (dd, 2-H), 5.185 (m, 9-H₂), 5.663 (m, 10-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.37, 14.41 (8-C), 23.16, 23.24 (7-C), 27.73, 28.24 (6-C), 35.50 (5-C), 37.41, 37.63 (3-C), 51.71, 52.21 (4-C), 52.92, 52.98, 53.25, 53.77

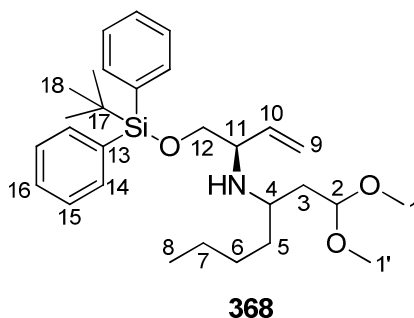
(1-C, 1'-C), 60.32, 60.77 (11-C), 64.95, 64.99 (12-C), 103.16, 104.34 (2-C), 117.33 (9-C), 136.51 (10-C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 268.1 (49, $[M+H]^+$), 246.2 (7, $[M+H]^+$), 156.1 (100, $[C_9H_{18}NO]^+$)

EI-MS m/z (%): 214 (17, $[C_{12}H_{24}NO_2]^+$), 182 (35, $[C_{11}H_{20}NO]^+$), 156 (32, $[C_9H_{18}NO]^+$), 124 (100, $[C_8H_{14}N]^+$), 75 (94, $[C_3H_7O_2]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{36}NO_5Si$): ber.: 214.1807
gef.: 214.1809 \pm 0.0002

8.5.3.9 Synthese des *N*-((*R*)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-3-enyl)-1,1-dimethoxyheptan-3-amins **368**



Variante A.

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 150 mg (680 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-enyl-*tert*-butylcarbonat **366** mit 149 mg (840 mmol, 2.40 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 7.6 mg (14 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*R*) umgesetzt. Nach 17 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1) werden 36 mg (80 μ mol, 21%) des Allylamins **368** als hellgelbes Öl als Diastereomerengemisch erhalten.

{FG-312}

R_F = 0.35 (PE/EE/1%NH₃ = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.894 (m, 8-H₃), 1.063, 1.065 (s, 18-H₉), 1.257-1.456 (m, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂), 1.536-1.749 (m, 3-H₂), 1.657 (bs, -NH), 2.647 (m, 4-H), 3.267

(m, 11-H), 3.598 (m, 12-H₂), 3.272, 3.280 (s, 1-H₃), 3.313, 3.314 (s, 1'-H₃), 4.509 (t, 2H), 4.598 (dd, 2-H), 5.054-5.179 (m, 9-H₂), 5.558, 5.648 (ddd, 10-H), 7.653-7.695 (m, arom-H₄), 7.328-7.454 (m, arom-H₆) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = (2x) 14.46 (8-C), 16.61, 16.63 (17-C), 23.25, 23.42 (7-C), (2x) 27.23 (18-C), 27.46, 28.27 (6-C), 33.86, 35.78 (5-C), 37.70, 38.74 (3-C), 50.99, 51.55 (1-C), 52.62, 53.12 (1'-C), 52.97, 53.21 (4-C), 61.02, 61.21 (11-C), 67.67, 67.74 (12-C), 103.12, 103.57 (2-C), 116.98, 117.19 (9-C), (2x) 129.99 (16-C), (2x) 127.98 (14-C), 133.85, 133.89, 133.91, 133.94 (13-C), 135.97, 135.99 (15-C), 139.72, 139.29 (10-C) ppm.

IR (Film): ν = 3338 (w, N-H), 3071 (m, C-H_{sp2}), 3049 (m, C-H_{sp2}), 2930 (s, C-H_{aliph.}), 2857 (m, C-H_{ether}), 1699 (m, C=C_{sp2}), 1589 (w, N-H), 1472 (m, C-H_{aliph.}), 1428 (m), 1389 (m), 1190 (m), 1113 (s), 998 (m), 823(m), 740 (m), 702 (s), 614 (m), 505 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 483 (4, [M]⁺), 394 (10, [C₂₅H₃₆NOSi]⁺), 269 (5, [C₁₇H₂₁OSi]⁺), 214 (76, [C₁₂H₂₄NO₂]⁺), 199 (57, [C₁₂H₁₁OSi]⁺), 124 (100, [C₈H₁₄N]⁺), 75 (28, [C₃H₇O₂]⁺).

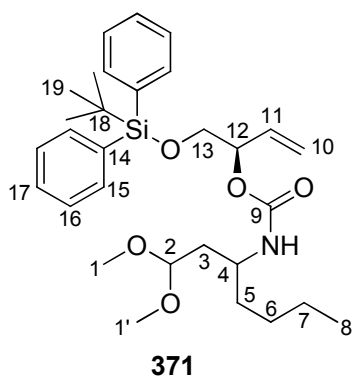
EI-HRMS m/z (C₂₉H₄₅NO₃Si): ber.: 483.3168
 gef.: 483.3198 ± 0.0031

Variante B.

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 300 mg (780 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-en-1-yl-methylcarbonat **338** mit 164 mg (940 μ mol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 16.8 mg (30 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach vier Tagen Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1, 5:1) werden 74 mg (160 μ mol, 20%) des Allylamins **368** als hellgelbes Öl als Diastereomerengemisch erhalten. Darüber hinaus werden 40 mg des entsprechenden Carbamats **371** erhalten.

{FG-312}

Nebenprodukt:



$R_F = 0.17$ (PE/EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 0.877 (m, 8- H_3), 1.055 (s, 19- H_9), 1.304 (m, 6- H_2 , 7- H_2), 1.465 (m, 5- H_2), 1.679 (ddd, 3- H), 1.794 (ddd, 3'- H), 3.268 (s, 1- H_3), 3.331 (s, 1'- H_3), 3.734 (m, 4- H , 13- H_2), 4.454 (dd, 2- H), 4.716 (d, - NH), 5.202 ("d", 10 c - H), 5.287 (m, 12- H), 5.292 ("d", 10 t - H), 5.848 (ddd, 11- H), 7.363-7.441 (m, arom- H_6), 7.664-7.683 (m, arom- H_4) ppm.

$^3J_{2,3} = 4.3$ Hz, $^3J_{2,3'} = 6.8$ Hz, $^2J_{3',3} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{NH},4} = 8.9$ Hz, $^3J_{10c,11} = 10.8$ Hz, $^3J_{10t,11} = 16.8$ Hz, $^3J_{11,12} = 6.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 14.33 (8- C), 19.61 (18- C), 22.88 (7- C), 27.12 (19- C), 28.34 (6- C), 35.39 (5- C), 38.19 (3- C), 48.50 (4- C), 52.86 (1- C), 54.03 (1'- C), 65.95 (13- C), 75.52 (12- C), 102.93 (2- C), 117.53 (10- C), 127.96, 130.00 (arom- C), 133.83 (14- C), 134.54 (11- C), 135.96 (arom- C), 155.73 (9- C) ppm.

IR (Film): ν = 3337 (m, N-H), 3071 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 3049 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 2931 (s, C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$), 2858 (m, C- H_{Ether}), 1723 (s, C=O $_{\text{Amid}}$), 1589 (w, N-H), 1472 (m, C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$), 1428 (m), 1390 (m), 1231 (m), 1113 (s), 937 (m), 824(m), 741(m), 702 (s), 614 (m), 505 (m) cm^{-1} .

ESI-MS m/z (%): 550.4 [100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$]

EI-MS m/z (%): 470 (5, $[\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}]^+$), 438 (1, $[\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}]^+$), 368 (2, $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}]^+$), 199 (100, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}]^+$), 75 (23, $[\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{36}NO_5Si$): ber.: 470.2362
gef.: 470.2328 ± 0.0034

epi-C4-**371**

$R_F = 0.20$ (PE/EE = 5:1)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ = 0.872 (m, 8- H_3), 1.053 (s, 19- H_9), 1.297 (m, 6- H_2 , 7- H_2), 1.1.453 (m, 5- H_2), 1.671 (ddd, 3- H), 1.820 (ddd, 3'- H), 3.312 (s, 1- H_3), 3.343 (s, 1'- H_3), 3.737 (m, 4- H , 13- H_2), 4.468 (dd, 2- H), 4.714 (d, NH), 5.190 ("d", 10 c - H), 5.287 ("d", 10 t - H), 5.288 (m, 12- H), 5.831 (ddd, 11- H), 7.361-7.443 (m, arom- H_6), 7.666-7.691 (m, arom- H_4) ppm.

$^3J_{NH,4} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3'} = 6.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, $^2J_{3',3} = 14.2$ Hz, $^3J_{10c,11} = 10.5$ Hz, $^3J_{10t,11} = 17.3$ Hz.

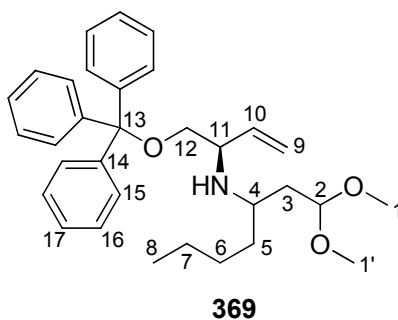
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ = 14.33 (8- C), 19.60 (18- C), 22.91 (7- C), 27.13 (19- C), 28.33 (6- C), 35.48 (5- C), 38.24 (3- C), 48.56 (4- C), 53.07 (1- C), 53.88 (1'- C), 66.00 (13- C), 75.53 (12- C), 103.10 (2- C), 117.57 (10- C), 127.99, 130.01, 134.66, 135.98, 136.01 (arom- C), 134.66 (11- C), 133.86 (14- C), 133.90 (14'- C), 155.77 (9- C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 550.4 [100, $[M+Na]^+$]

EI-MS m/z (%): 470 (1, $[C_{26}H_{36}NO_3Si]^+$), 438 (1, $[C_{26}H_{36}NO_3Si]^+$), 269 (3, $[C_{17}H_{21}NOSi]^+$), 199 (100, $[C_{12}H_{11}OSi]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{36}NO_5Si$): ber.: 470.2362
gef.: 470.2314 ± 0.0048

8.5.3.9.1 Synthese des 1,1-Dimethoxy-*N*-((*R*)-1-(trityloxy)but-3-en-2-yl)heptan-3-amins **369**



Variante A.

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 200 mg (500 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-(Trityloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **335** mit 104 mg (600 mmol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 10.7 mg (20 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316**-(*R*) umgesetzt. Nach 17 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1, 10:1) werden 36 mg (160 μ mol, 15%) des Allylamins **369** und 160 mg (300 mmol, 61%) des entsprechenden Carbamats **372** als Diastereomerengemisch erhalten.

{FG-310}

R_F = 0.16 (PE/EE/1%NH₃ = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.888 (m, 8-H₃), 1.249-1.340 (m, 6-H₂, 7-H₂, -NH), 1.382 (m, 5-H₂), 1.685 (m, 3-H₂), 2.617 (m, 4-H), 3.090 (m, 12-H₂), 3.268 (s, 1-H₃), 3.280 (m, 11-H), 3.294 (2x s, 1-H₃), 3.293, 3.295, 1'-H₃), 4.505, 4.552 (t, dd, 2-H), 5.105 (m, 9-H₂), 5.627 (m, 10-H), 7.202-7.299 (m, arom-H₉), 7.424-7.461 (m, arom-H₆) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.46, 14.50 (8-C), 23.20, 23.41 (7-C), 27.55, 28.29 (6-C), 33.90, 35.63 (5-C), 37.62, 38.51 (3-C), 51.17, 51.87 (4-C), 52.76, 52.99, 53.17, 53.18 (1-C, 1'-C), 59.54, 59.84 (11-C), 67.35, 67.50 (12-C), 86.96 (13-C), 103.25, 103.62 (2-C), 116.69, 116.94 (9-C), 127.27 (17-C), 128.07 (15-C), 129.09 (16-C), 139.59, 140.08 (10-C), 144.49, 144.50 (14-C) ppm.

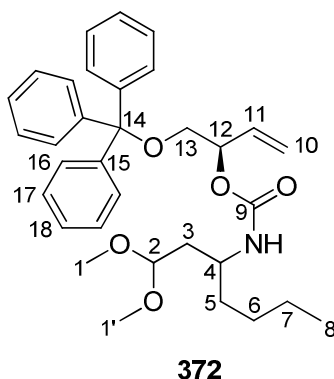
IR (Film): ν = 3330 (w, N-H), 3056 (m, C-H_{sp2}), 2930 (s, C-H_{aliph.}), 2872 (m, C-H_{ether}), 1670 (w, C=C_{sp2}), 1597 (w, C=C_{arom.}), 1491 (m, C-H_{aliph.}), 1448 (m), 1379 (m), 1265 (m), 1067 (m), 738 (m), 704 (s), 632 (m) cm⁻¹.

ESI-MS m/z (%): 510.4 (9, $[M+Na]^+$), 488.4 (43, $[M+H]^+$), 243.1 (100, $[C_{19}H_{15}]^+$).

EI-MS m/z (%): 243 (100, $[C_{19}H_{15}]^+$), 214 (27, $[C_{12}H_{24}NO_2]^+$), 124 (33, $[C_8H_{14}N]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{36}NO_5Si$): ber.: 478.3086
gef.: 478.3080 ± 0.0006

Nebenprodukt:



$R_F = 0.07 + 0.14$ (PE/EE/1%NH₃ =5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.865 (8-H₃), 1.308 (m, 6-H₂, 7-H₂), 1.491 (m, 5-H₂), 1.688 (m, 3-H), 1.829 (m, 3'-H), 3.184 (m, 13-H₂), 3.230-3.354 (m, 1-H₃, 1'-H₃), 3.777 (m, 4-H), 4.485 (m, 2-H), 4.855 (m, -NH), 5.180 ("d", 10_c-H), 5.283 ("d", 10_t-H), 5.425 (m, 12-H), 5.834 (m, 11-H), 7.211-7.241 (m, arom-H₃), 7.273-7.308 (m, arom-H₆), 7.434-7.459 (m, arom-H₆) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.54 (8-C), 22.89 (7-C), 28.33, 28.38 (6-C), 35.36, 35.48 (5-C), 38.15, 38.20 (3-C), 48.62 (4-C), 52.97, 53.08, 53.87, 53.95 (1-C, 1'-C), 65.85 (13-C), 74.09 (12-C), 86.81 (14-C), 102.99, 103.08 (2-C), 117.40 (10-C), 127.31 (18-C), 128.09 (16-C), 129.07 (17-C), 134.77 (11-C), 144.24 (15-C), 155.78 (9-C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 554.4 (100, $[M+Na]^+$), 243.1 (84, $[C_{19}H_{15}]^+$)

Variante B.

In Abweichung zur allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 100 mg (250 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-(Trityloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **335** mit 52 mg (300 mmol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 5.7 mg (10 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **L1.5** umgesetzt. Nach 18 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1, 10:1) werden 30 mg (60 μ mol, 24%) des Allylamins **369** und 56 mg (110 mmol, 42%) des entsprechenden Carbamats **372** als Gemisch erhalten.

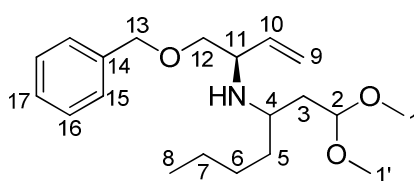
{FG-314}

Variante C.

In Abweichung zur allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 150 mg (373 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-(Trityloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **335** mit 78 mg (450 mmol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 8.9 mg (15 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **L2** umgesetzt. Nach 18 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1) werden 27 mg (60 μ mol, 15%) des Allylamins **369** als farbloses Öl erhalten.

{FG-313}

8.5.3.9.2 Synthese des *N*-((*R*)-1-(Benzyloxy)but-3-enyl)-1,1-dimethoxyheptan-3-amins **370**



370

Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 100 mg (400 μ mol, 1.00 Äq.) *E*-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **333** mit 84 mg (480 mmol, 1.20 Äq.) 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**311** in Gegenwart von 8.6 mg (20 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach 3 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 15:1, 10:1) werden 100 mg (300 μ mol, 75%) des Allylamins **370** als Diastereomerengemisch und farbloses Öl erhalten.

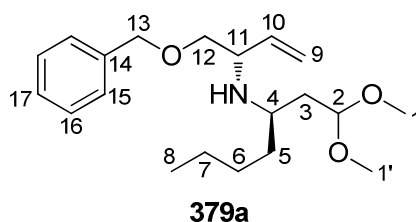
{FG-311}

$R_F = 0.14 + 0.18$ (PE/EE/1%NH₃ =5:1)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.39, 14.40 (8-C), 23.17, 23.30 (7-C), 27.53, 28.28 (6-C), 33.88, 35.84 (5-C), 37.58, 38.48 (3-C), 51.09, 52.01 (4-C), 52.88 (2x), 52.96, 53.01 (1-C, 1'-C), 58.81, 59.46 (11-C), 73.36, 73.40 (13-C), 74.02, 74.20 (12-C), 103.24, 103.55 (2-C), 116.88, 117.08 (9-C), 127.78, 127.82, 127.86, 128.61 (arom-C), 138.67 (14-C), 139.25, 139.66 (10-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 335 (11, [M]⁺), 320 (23, [M-Me]⁺), 304 (13, [M-OMe]⁺), 278 (100, [C₁₆H₂₄NO₃]⁺).

8.5.3.9.3 Synthese des (*R*)-*N*-((*R*)-1-(Benzyloxy)but-3-enyl)-1,1-dimethoxyheptan-3-amins **379a**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 3.00 g (11.99 mmol, 1.00 Äq.) *E*-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl-ethylcarbonat **333** mit 2.52 mg (14.38 mmol, 1.20 Äq.) (3*R*)-Amino-1,1-dimethoxy-heptan **311** in Gegenwart von 259 mg (480 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Feringa Liganden **316-(R)** umgesetzt. Nach 8 h Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 20:1, 15:1, 5:1) werden 2.48 g (7.38 mmol, 62%) des enantiomerenreinen Allylamins **379a** als gelbe Flüssigkeit erhalten. Darüber hinaus werden 888 mg (2.34 mmol, 20%) des entsprechenden Carbamts und 204 mg (619 μ mol, 5%) des linearen Regioisomers **449** erhalten.

{FG-353}

$[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ (c = 1.2, DCM)

$R_F = 0.18$ (PE/EE/1%NH₃ = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.884 (t, 8-H₃), 1.241-1.345 (m, 7-H₂, 6-H₂), 1.357-1.435 (m, 5-H₂), 1.698-1.724 (m, NH, 3-H₂), 2.638 (p, 4-H), 3.283 (s, 1-H₃), 3.269 (s, 1'-H₃),

3.365-3.460 (m, 12-H₂, 11-H), 4.502 (t, 2-H), 4.507 (d, 13-H), 4.536 (d, 13-H'), 5.116 (dd, 9_c-H), 5.204 (dd, 9_t-H), 5.679 (m, 10-H), 7.247-7.290 (m, arom-H), 7.312-7.347 (m, arom-H₄) ppm.

$^3J_{2,3} = 5.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 6.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.1$ Hz, $^2J_{9c,9t} = 1.6$ Hz, $^3J_{9t,10} = 17.1$ Hz, $^3J_{9c,10} = 10.2$ Hz, $^3J_{13,13'} = 12.0$ Hz.

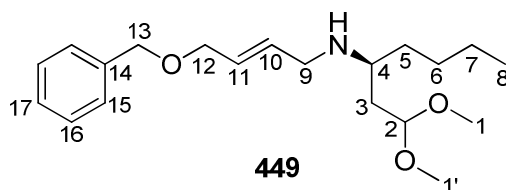
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 14.39$ (8-C), 23.17 (7-C), 28.30 (6-C), 35.85 (5-C), 37.59 (3-C), 52.02 (4-C), 52.88 (1-C), 52.97 (1'-C), 59.47 (11-C), 73.41 (13-C), 74.03 (12-C), 103.26 (2-C), 116.89 (9-C), 127.83 (17-C), 127.88 (15-C), 128.62 (16-C), 138.69 (14-C), 139.69 (10-C) ppm.

IR (Film): $\nu = 3338$ (w, N-H), 3065 (m, C-H_{sp2}), 2929 (s, C-H_{aliph.}), 2857 (m, C-H_{Ether}), 1674 (w, C=C_{sp2}), 1496 (m, C-H_{aliph.}), 1454 (m), 1362 (m), 1191 (m), 1122 (m), 920 (m), 736 (m), 698 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 336 (1, [M]⁺), 246 (20, [C₁₆H₂₄NO]⁺), 214 (40, [C₁₂H₂₄NO₂]⁺), 124 (100, [C₈H₁₄N]⁺), 91 (41, [C₇H₇]⁺)

C₂₀H₃₃NO₃: (335.48)	ber.:	C:	71.60	H:	9.91	N:	4.18
	gef.:	C:	71.38	H:	9.73	N:	4.26

Nebenprodukt:



R_F = 0.05 (PE/EE/1%NH₃ = 5:1)

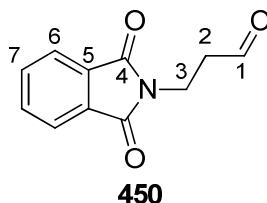
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.900$ (m, 8-H₃), 1.245-1.472 (m, 5-H₂, 6-H₂, 7-H₂, -NH), 1.669 (m, 3-H₂), 2.645 (m, 4-H), 3.266 (m, 9-H₂), 3.312 (s, 1-H₃), 3.318 (s, 1'-H₃), 4.011 (m, 12-H₂), 4.508 (s, 13-H₂), 4.521 (t, 2-H), 5.779 (m, 10-H, 11-H), 7.247-7.344 (m, arom-H₅) ppm.

$^3J_{2,3} = 5.6$ Hz.

EI-MS m/z (%): 336 (1, $[M]^+$), 320 (5, $[M-Me]^+$), 278 (21, $[C_{16}H_{24}NO_3]^+$), 246 (48, $[C_{16}H_{24}NO]^+$), 91 (62, $[C_7H_7]^+$), 75 (100, $[C_3H_7O_2]^+$).

8.6 Synthese von β -Aminoaldehyden

8.6.1 Synthese von (*N*-Phthalimidoyl)-3-aminopropanal **450**



Nach Literaturvorschrift von *P. Bühle*^[72] werden 12.00 g (58.48 mmol, 1.00 Äq.) (*N*-Phthalimidoyl)-3-aminopropanol in 150 mL abs. DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 32.24 g (19.00 mmol, 1.3 Äq.) Dess-Martin-Periodinan (DMP) in einer Portion hinzugegeben und die farblose Suspension weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss daran wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion 12 h gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf eine mit 100 mL Ether überschichtete wässrige Lösung aus 200 mL einer 1:3:1 = 10%ige $Na_2S_2O_3$: ges. $NaHCO_3$: H_2O -Mischung gegossen und kräftig 10 min gerührt. Anschließend wird die Emulsion vorsichtig über Kieselgur filtriert und die so erhaltenen klaren Phasen separiert. Die organische Phase wird mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum werden 8.45 g (41.52 mmol, 71%) des Aminoaldehyds **450** als weißer Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[220]

{FG-076}

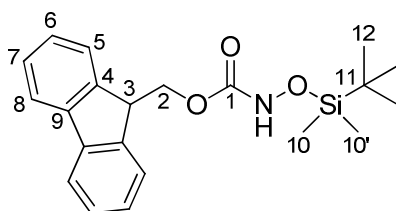
$R_F = 0.43$ (Et_2O)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K): $\delta = 2.860$ (dt, 2- H_2), 4.014 (t, 3- H_2), 7.705 (dd, 7- H_2), 7.817 (dd, 6- H_2), 9.800 (t, 1-H)

$^3J_{1,2} = 1.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.9$ Hz, $^3J_{6,7} = 5.5$ Hz, $^4J_{6,7'} = 3.1$ Hz.

8.6.2 Synthese des (S)-N-Fmoc,N-OTBS-3-Aminoheptanals **287**

8.6.2.1 Synthese des (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxycarbamats **283**



283

Carbamatsynthese: Eine Mischung aus 70 mL (3.57 g, 2.20 Äq.) einer wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und 140 mL Essigester wird mit 1.34 g (19.33 mmol, 1.00 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 5°C gekühlt und in 7 mL gelöstes FmocCl sehr langsam innerhalb 1.5 h unter starkem Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 15 h gerührt. Nach erfolgtem vollständigen Umsatz werden die Phasen separiert und die organische Phase dreimal mit je 100 mL ges. KHSO₄-Lsg. und 100 mL ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird als weißer Feststoff ohne weitere Aufreinigungsschritte in der Silylierungsreaktion eingesetzt.

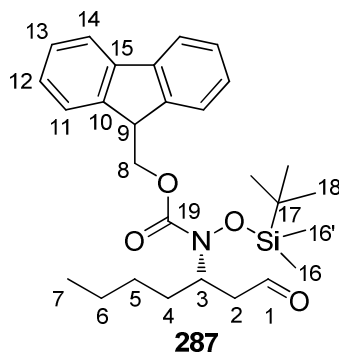
{FG-152}

Silylierung: Es werden 4.80 g (18.80 mmol, 1.00 Äq.) des soeben hergestellten Carbamats in 100 mL abs. DCM suspendiert und mit 1.51 g (2.24 mL, 20.68 mmol, 1.10 Äq.) Ethyldimethylamin versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und 2.84 g (18.80, 1.00 Äq.) TBSCl werden in einer Portion zugegeben. Die dabei aufklarende farblose Lösung wird weitere 5 min bei gleicher Temperatur und anschließend 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung auf 50 mL ges. Kochsalzlösung gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL Ether extrahiert. Daraufhin werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und von den Lösungsmitteln im Vakuum befreit. Dabei werden 7.30 g Rohprodukt erhalten, welches einer flashchromatographischen Aufreinigung unterzogen wird (Eluent: PE/EE = 20:1, 15:1, 9:1, 7:1). Es werden dabei 5.50 g (15.27 mmol) des silylierten Carbamats **283** in einer Aubeute von 79% über zwei Stufen isoliert. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[101]

{FG-152, FG-153}

$R_F = 0.31$ (PE/EE = 20:1)

8.6.2.2 Synthese des (S)-N-Fmoc,N-OTBS-3-Aminoheptanals **287**



Unter Schlenkbedingungen werden 2.73 g (3.25 mL, 24.36 mmol, 3.00 Äq.) frisch destilliertes 2-*trans*-Heptenal in 15 mL abs. Chloroform gelöst und mit 680 mg (1.62 mmol, 0.20 Äq.) des Imidazolidinons **247** versetzt. Die zitronengelbe Reaktionslösung wird nach 2 min Rühren auf -20°C gekühlt und mit 3.00 g (8.12 mmol, 1.00 Äq.) in 5 mL abs. Chloroform gelöstes Carbamat **283** tropfenweise versetzt. Nach 24 h Rühren bei gleicher Temperatur kann kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr beobachtet werden. Die Reaktionslösung wird in etwas Ether aufgenommen und über Kieselgel (Eluent: Ether) fraktionierend filtriert. Es werden dabei 6.26 g Rohsubstanz erhalten, welche flashchromatographisch aufgereinigt werden (Eluent: PE/EE = 19:1, 9:1, 5:1). Nach Einengen der produkthaltigen Fraktionen werden 1.94 g (50%) des Aminoaldehyds **287** mit einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 90% elementaranalysenrein erhalten.

{FG-179, FG-180}

$$[\alpha]_D^{20} = 12.3^\circ \text{ (c = 1.5, DCM)}$$

$R_F = 0.09$ (PE/EE = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.109 (s, 16-H₃), 0.112 (s, 16'-H₃), 0.864 (t, 7-H₃), 0.924 (s, 18-H₉), 1.191 (m, 5-H), 1.246 (m, 5'-H, 6-H₂), 1.320 (m, 4-H), 1.640 (m, 4'-H), 2.355 (ddd, 2-H), 2.603 (ddd, 2'-H), 4.184 (m, 3-H), 4.255 (t, 9-H), 4.570 (dd, 8-H), 4.610 (dd, 8'-H), 7.314 (t, 12-H), 7.394 (t, 13-H), 7.617 (d, 11-H), 7.755 (d, 14-H), 9.581 (t, 1-H) ppm.

$^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$, $^2J_{2c,2t} = 16.5 \text{ Hz}$, $^3J_{2c,3} = 6.0 \text{ Hz}$, $^3J_{2t,3} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7} = 6.9 \text{ Hz}$, $^2J_{8,8'} = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J_{8,9} = 6.0 \text{ Hz}$, $^3J_{11,12} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{12,13} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{13,14} = 7.4 \text{ Hz}$.

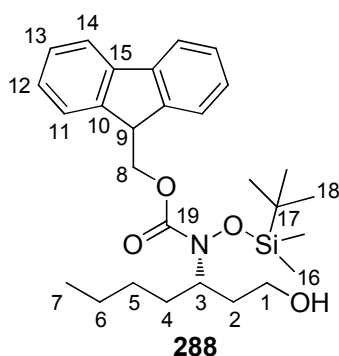
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -4.22$ (16-C, 16'-C), 14.27 (7-C), 18.59 (17-C), 22.62 (6-C), 26.30 (18-C), 28.79 (5-C), 32.21 (4-C), 46.62 (2-C), 47.46 (9-C), 58.71 (3-C), 67.69 (8-C), 120.28 (14-C), 125.22 (11-C), 127.43 (12-C), 128.07 (13-C), 141.73 (10-C), 143.97 (15-C), 159.31 (19-C), 200.53 (1-C) ppm.

IR (Film): $\nu = 3250$ (s, O-H), 3065 (s, $\text{C-H}_{\text{sp}2}$), 2957 (s, $\text{C-H}_{\text{aliph.}}$), 2860 (s), 1809 (s), 1699 (s, $\text{C=O}_{\text{Carbamat}}$), 1609 (w, $\text{C=C}_{\text{arom.}}$), 1453 (s, $\text{C-H}_{\text{sp}2}$), 1265 (m), 1066 (m), 834 (m), 768 (m), 735 (m) cm^{-1} .

ESI-MS m/z (%): 504.5 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: (481.70)	ber.:	C:	69.81	H:	8.16	N:	2.91
	gef.:	C:	69.51	H:	8.24	N:	2.74

8.6.2.3 Synthese des (S)-N-Fmoc,N-OTBS-3-Aminoheptanols **288**



Unter Schlenkbedingungen werden 163.00 mg (338.39 μmol , 1.00 Äq.) des β -Aminoaldehyds **287** in 500 μl trockenem Methanol gelöst und bei 0°C mit 51.21 mg (1.35 mmol, 4.00 Äq.) Natriumborhydrid versetzt. Die Suspension wird bis zum Erliegen der Wasserstoffentwicklung gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1 M KHSO_4 vollständig hydrolysiert. Die Reaktionslösung wird mit 5 mL Ether versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 3 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel werden 129 mg eines Rohproduktes erhalten, welche mittels Flashsäulenchromatographie

aufgereinigt werden (Eluent: PE/EE = 3:1). Es werden 106 mg (219.95 μ mol, 65%) **288** in Form eines farblosen Öls erhalten.

{FG-186}

$R_F = 0.55$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 0.117$ (s, 16- H_3), 0.121 (s, 16'- H_3), 0.868 (t, 7- H_3), 0.920 (s, 18- H_9), 1.170 (m, 5- H), 1.253 (m, 5'- H), 1.256 (m, 6- H_2), 1.320 (m, 4- H), 1.567 (m, 2- H), 1.641 (m, 4'- H), 1.730 (m, 2'- H), 1.919 (bs, -OH), 3.488 (m, 1- H_2), 3.839 (m, 3- H), 4.239 (t, 9- H), 4.591 (m, 8- H_2), 7.313 (t, 12- H), 7.398 (t, 13- H), 7.626 (d, 11- H), 7.760 (d, 14- H) ppm.

$^3J_{6,7} = 6.9$ Hz, $^3J_{8,9} = 5.9$ Hz, $^3J_{11,12} = 7.6$ Hz, $^3J_{12,13} = 7.6$ Hz, $^3J_{13,14} = 7.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -4.21$ (16'-C), -4.00 (16-C), 14.37 (7-C), 18.67 (17-C), 22.81 (6-C), 26.34 (18-C), 29.19 (5-C), 32.78 (4-C), 35.19 (2-C), 47.52 (9-C), 59.97 (1-C), 60.58 (3-C), 67.59 (8-C), 120.34 (14-C), 125.20 (11-C), 127.44 (12-C), 128.07 (13-C), 141.75 (15-C), 144.00 (10-C), 159.65 (19-C) ppm.

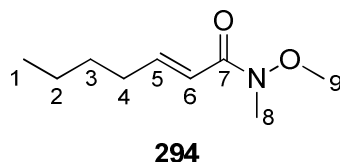
ee-Bestimmung: 90%

Säule: Chiracel-D (Eluent: $\text{CO}_2/\text{MeOH} = 85:15$)

(*R*)-**288** $t = 5.33$ min

(*S*)-**288** $t = 6.02$ min

8.6.3 Synthese des *N*-Methoxy-*N*-methyl-2*E*-heptenamids **294**



Unter Schlenkbedingungen werden 4.46 g (12.26 mmol, 1.10 Äq.) des hygroskopischen *N*-Methoxy-*N*-methyl-2-(triphenylphosphoranyliden)acetamids unter Argon in einen Schlenkkolben eingewogen und in 10 mL einer 1:1 Mischung aus abs. DMF und abs. Benzol suspendiert. Anschließend werden 1.19 mL (960 mg, 11.15 mmol, 1.00 Äq.) frisch destillierter Valeraldehyd zugetropft und die Reaktionslösung 70 min auf 60°C erwärmt, wobei das Ylid vollständig gelöst und Pentanal komplett umgesetzt wird. Nach Entfernen der

Lösungsmittel im Hochvakuum bei 30°C wird ein weißer Rückstand erhalten, welcher in 10 mL DCM aufgenommen wird und mit 5 mL ges. Kochsalzlösung gewaschen wird. Nach Phasenseparation wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 3 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (Eluent: PE/EE = 5:1, 2:1) aufgereinigt. Es werden 1.41 g (8.23 mmol, 74%) des gewünschten *E*-konfigurierten Weinrebamids **294** als farblose Flüssigkeit isoliert. Darüber hinaus fallen 91 mg (530 µmol, 5% Ausbeute) des *Z*-konfigurierten Weinrebamids (*Z*)-**294** in reiner Form als farblose Flüssigkeit an.

{FG-197}

$R_F = 0.13$ (PE/EE = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.903 (t, 1-H₃), 1.300-1.500 (m, 2-H₂, 3-H₂), 2.230 (dq, 4-H₂), 3.228 (s, 8-H₃), 3.690 (s, 9-H₃), 6.381 (dt, 6-H), 6.971 (dt, 5-H) ppm.

$^3J_{1,2} = 7.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.0$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 15.5$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.15 (1-C), 22.60 (2-C), 30.78 (3-C), 32.53 (4-C), 32.70 (8-C), 61.96 (9-C), 118.97 (6-C), 148.31 (5-C), 167.48 (7-C) ppm.

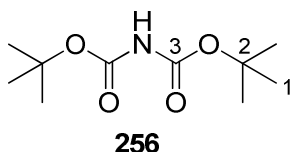
IR (Film): ν = 3482 (m, O-H), 2933 (s, C-H_{aliph.}), 2873 (s), 1718 (s, C=O_{Amid}), 16631 (m), 1636 (w, C=C), 1458 (m, C-H_{sp2}), 1380 (m, CH₃), 1178 (w), 997 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 171 (6, [M]⁺), 111 (100, [C₇H₁₁O]⁺), 83 (4, [C₆H₁₁]⁺), 55 (77, [C₃H₃O]⁺).

EI-HRMS m/z (C₉H₁₇NO₂): ber.: 171.1259
 gef.: 171.1264 ± 0.0005

8.6.4 Synthese von Carbamatderivaten

8.6.4.1 Synthese des Bis(*tert*-butyloxycarbonyl)imids **256**



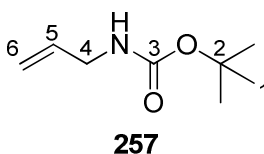
Unter Schlenkbedingungen werden 96 mg (790 μ mol, 0.04 Äq.) DMAP in 4 mL absolutiertem Acetonitril gelöst und anschließend langsam mit 400 mg (353 mL, 8.87 mmol, 0.45 Äq.) frisch destilliertem Formamid tropfenweise versetzt. Daraufhin werden 4.30 g (19.70 mmol, 1.00 Äq) Di-*tert*-butyldicarbonat in 15 mL abs. Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur zur Formamidlösung getropft. Um die Reaktion einzuleiten, wird vorsichtig auf 35–40°C für eine Stunde erwärmt, wobei eine starke CO₂-Entwicklung auftritt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur werden weitere 5 h bei gleicher Temperatur gerührt und die brandy-farbene Lösung anschließend bei 0°C mit 1.54 mL (1.26 g, 10.84 mmol, 0.55 Äq.) Diethylaminoethylenamin vorsichtig so versetzt, dass die Temperatur nicht über 25°C ansteigt. Nach 20 h weiteren Rühren bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel der gelben Mischung im Vakuum entfernt und das zurückbleibende gelbe Öl in 250 mL Ether und 170 mL einer 1 M KHSO₄-Lsg. aufgenommen. Nach Abtrennung der orangenen wässrigen Phase wird die organische Phase dreimal mit jeweils 100 mL einer 1 M KHSO₄-Lsg., dann dreimal mit jeweils 100 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. und schließlich dreimal mit jeweils 100 mL mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene gelbe Öl wird aus Petrolether umkristallisiert (8 mL/g). Es werden bei 0°C 1.62 g (38%) farblose Kristalle des Imids **256** erhalten, welche abfiltriert werden. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[111]

{FG-146}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.480 (s, 1-H₁₈) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 28.38 (1-C), 82.33 (2-C), 150.05 (3-C) ppm.

8.6.4.2 Synthese des *tert*-Butyl-allylcarbamats **257**



In Anlehnung zur Literaturvorschrift von *J. Dauvergne*^[221] werden 11.34 mL (8.63 g, 151.22 mmol, 3.00 Äq.) Allylamin und 11.00 g (50.40 mmol, 1.00 Äq.) Di-*tert*-butyl-dicarbonat bei 0°C in 125 mL abs. DCM gelöst und 8 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung auf 50 mL Kochsalzlösung gegossen und nach Phasenseparation die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende weiße Feststoff (7.1 g) wird in *n*-Hexan umkristallisiert und es werden bei ca. 5°C farblose Kristalle in Form von Stäbchen erhalten. Nach Filtration der Kristalle werden 5.81 g des gewünschten Carbamats **257** in einer Ausbeute von 91% erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[222]

{FG-148}

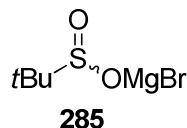
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.446 (s, 1-H₉), 3.738 (t, 4-H₂), 4.588 (bs, -NH), 5.098 (m, 6c-H), 5.170 (m, 6t-H), 5.832 (m, 5-H) ppm.

$^3J_{4,5}$ = 5.4, Hz, $^3J_{5,6t}$ = 17.2 Hz, $^3J_{5,6c}$ = 10.3 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 28.74 (1-C), 43.45 (4-C), 79.73 (2-C), 116.02 (6-C), 135.28 (5-C), 156.12 (3-C) ppm.

8.6.5 Synthese des *tert*-Butyl-allylsulfinamids **286**

8.6.5.1 Synthese des *tert*-Butylmagnesiumsulfinats **285**



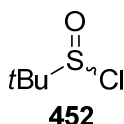
***tert*-Butylmagnesiumchlorid:** Unter Schlenkbedingungen werden in einem 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter 20.22 g (0.42 mmol, 0.77 Äq.) Magnesiumpulver vorgelegt und mit 30 mL abs. Ether und 8 mL (6.80 g, 73.48 mmol, 0.14 Äq.) *tert*-Butylchlorid überschichtet. Die restlichen 50 mL (43.20 g, 466.52 mmol, 0.86 Äq.) *tert*-Butylchlorid werden im Tropftrichter in 390 mL Ether gelöst. Die Reaktion wird mit fünf

Tropfen Brom gestartet und die sich im Tropftrichter befindende *tert*-Butylchlorid-Lösung so zugetropft, dass die Reaktionslösung gelinde siedet (ca. 60-80 Tropfen pro Minute). Nach vollständiger Zugabe werden weitere 15 min zum Rückfluss erhitzt und anschließend auf 0°C gekühlt. Daraufhin wird die Lösung im Argongegenstrom über eine mit Glaswolle gefüllte Kanüle inert in einen 1 L-Vierhalskolben filtriert und direkt in der Folgereaktion eingesetzt.

Addition von SO₂: In einem 1 L-Vierhalskolben mit Blasenähler, Innenthermometer, Kühler und Gaseinleitungsrohr wird die *tert*-Butylmagnesiumchlorid-Lösung vorgelegt und auf -15°C gekühlt. Anschließend wird 55 min lang SO₂ durch zwei mit P₂O₅-gefüllten Waschflaschen über das Gaseinleitungsrohr so in die Lösung eingeleitet, dass die Temperatur nicht über 5°C steigt. Der überschüssige Grignard wird vorsichtig bei -15°C mit 25 mL Wasser unter Bildung eines farblosen Niederschlags hydrolysiert. Nach 30 min Rühren bei gleicher Temperatur werden die Lösungsmittel in eine mit KOH-Plätzchen versehene Kühlfalle bei leichtem Vakuum einkondensiert. Das so erhaltene weiße Pulver im Reaktionskolben wird dreimal mit jeweils 150 mL abs. Toluol codestilliert und bei Raumtemperatur in einem Schlenkkolben gelagert. Es werden 71.00 g Produktgemisch, welches mit Mg(OH)₂ verunreinigt ist, erhalten. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion direkt eingesetzt.

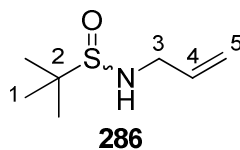
{FG-209}

8.6.5.2 *tert*-Butylsulfinsäurechlorid **452**



Unter Schlenkbedingungen werden 8.09 mL (13.20 g, 110.92 mmol, 2.50 Äq.) frisch destilliertes Thionylchlorid in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler bei 0°C vorgelegt. Daraufhin werden 10.00 g (44.37 mmol, 1.00 Äq.) des Magnesiumsulfinats **285** portionsweise zugegeben gefolgt von 20 mL DCM, damit die Reaktionsmischung rührbar bleibt. Nach Erwärmen auf RT und weiteren 30 min Rühren wird die rosafarbene Lösung insgesamt 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Im Anschluss daran wird die Reaktionsmischung auf RT gekühlt und überschüssiges Thionylchlorid zusammen mit DCM destillativ entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum bei 58°C und 20 mbar destilliert und als orangebraune übel riechende Flüssigkeit erhalten. Insgesamt werden 2.27 g Sulfinsäurechlorid **452** in einer Ausbeute von 36% erhalten. {FG-214}

8.6.5.3 *tert*-Butylsulfinsäureallylamid **286**



Unter Schlenkbedingungen werden in einem Dreihalskolben 1.07 mL (820 mg, 14.36 mmol, 1.00 Äq.) Allylamin und 3.11 mL (2.10 g, 28.72 mmol, 2.00 Äq.) Dimethylethylamin in DCM gelöst und auf -40°C gekühlt. Anschließend werden in 3 mL DCM gelöste 2.22 g (15.80 mmol, 1.10 Äq.) *tert*-Butylsulfinsäurechlorid **452** vorsichtig zugetropft. Nach Abklingen der stark exothermen Reaktion wird auf RT erwärmt und schließlich 1.5 h bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf ein Gemisch aus 30 mL Wasser und 20 mL Ether gegossen. Nach der Phasenseparation wird die wässrige Phase noch einmal mit 10 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum werden 2.24 g einer gelben Flüssigkeit als Rohprodukt erhalten, welches einer flash-chromatographischen Aufreinigung unterzogen wird. Hierbei werden 2.10 g des gewünschten Sulfonamids **286** als gelbe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 91% erhalten.

{FG-215}

$R_F = 0.25$ (PE/EE = 1:5)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.157$ (s, 1- H_9), 3.265 ("t", -NH), 3.583-3.785 (m, 3- H_2), 5.091 (dq, 5 $_c$ -H), 5.203 (dq, 5 $_t$ -H), 5.841 (ddt, 4-H) ppm.

$^3J_{\text{NH},3} = 5.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.9$ Hz, $^3J_{4,5c} = 10.2$, Hz, $^3J_{4,5t} = 17.1$ Hz, $^2J_{5c,5t} = 1.5$ Hz, $^4J_{3,5c} = 1.5$ Hz, $^4J_{3,5t} = 1.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 22.92$ (1-C), 48.46 (3-C), 56.04 (2-C), 117.41 (5-C), 135.56 (4-C) ppm.

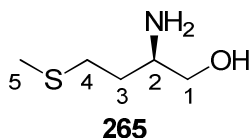
IR (Film): $\nu = 3224$ (s, N-H), 3082 (m, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 2981 (s, C- $\text{H}_{\text{aliph.}}$), 2869 (s), 1673 (m), 1644 (m), 1531 (m, C=C), 1475 (s, C- $\text{H}_{\text{sp}2}$), 1457 (m), 1421 (m), 1391 (m, CH_3), 1324 (m), 1171 (m), 1130 (m), 1051 (s, S=O), 921 (m), 833 (m) cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 144 (2, $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NS}]^+$), 105 (25, $[\text{C}_4\text{H}_9\text{OS}]^+$), 57 (100, $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}]^+$), 41 (34, $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_7H_{15}NOS$): ber.: 161.0875
gef.: 161.0857 ± 0.0018

8.6.6 Synthese des (*R*)-tert-Butyl-(1-benzyloxy)but-3-en-2-yl)carbamats 270

8.6.6.1 Synthese von (*R*)-Methioninol 265



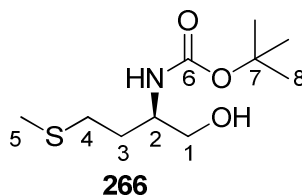
Unter Schlenkbedingungen werden in einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer 11.45 g (301.6 mmol, 1.80 Äq.) LAH in 250 mL THF suspendiert. In einem mit einer Brücke verbundenen Vorlagenkolben werden 25.00 g (167.6 mmol, 1.00 Äq.) D-Methionin in THF suspendiert. Mittels eines Heizpils wird die LAH-Suspension unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Durch kurzzeitiges Aufwirbeln der Aminosäuresuspension mit Hilfe eines Magnetrührstabes kann die Suspension zum Überlaufen gebracht werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass die durch die Reaktionswärme erhitzte LAH-Suspension nicht zu stark siedet. Klart die Suspension des Methionins mit fortschreitender Reaktion auf, kann die verbleibende Menge in einem Schritt zugegeben werden. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch unter Rühren eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Unter Kühlung durch ein Eisbad findet vorsichtig die Hydrolyse mit 22.5 mL eines THF/Wasser-Gemisches (1:1) über einen Tropftrichter statt. Hierbei ist auf die starke Wasserstoffentwicklung zu achten. Nach Zugabe von 6 mL scheint das Reaktionsgemisch fest zu werden. Durch Unterbrechen der Zugabe und kräftiges Rühren wird das Gemisch erneut flüssig. Daraufhin wird die Zugabe fortgesetzt und anschließend eine Lösung von 1.75 g KOH in 9.9 mL Wasser zugegeben. Bei erneutem Erhitzen zum Rückfluss färbt sich das Gemisch gelblich. Anschließend wird die heiße Suspension mit Hilfe einer Glasfritte vom Niederschlag befreit und der erhaltene Filterkuchen unter Aufschlemmen mit 500 mL THF gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei eine gelbliche viskose Flüssigkeit erhalten wird. Die Rohausbeute beträgt 21.20 g. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[223]

{FG-TW-001}

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ = 1.543 (m, 3-H), 1.714 (m, 3'-H), 1.93 (-NH, -OH), 2.091 (s, 5-H₃), 2.576 (m, 4-H₂), 2.950 (m, 2-H), 3.302 (dd, 1-H), 3.568 (dd, 1'-H) ppm.

$^2J_{1,1'} = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J_{1,2} = 4.0 \text{ Hz}$, $^3J_{1',2} = 7.4 \text{ Hz}$.

8.6.6.2 Synthese des *N*-*tert*-Butyl-(*R*)-Methioninolcarbamats **266**



Unter Argonatmosphäre werden 21.20 g (157.0 mmol, 1.00 Äq.) D-Methioninol in 400 mL CHCl_3 gelöst. Zu der Lösung werden 17.29 g (175.7 mmol, 1.10 Äq.) KHCO_3 gegeben. Die Suspension wird unter Rühren auf 0°C gekühlt. Über einen Zeitraum von einer Stunde wird über einen Tropftrichter langsam eine Lösung von 37.69 g (172.7 mmol, 1.10 Äq.) $(\text{Boc})_2\text{O}$ in 70 mL CHCl_3 gegeben und anschließend das Reaktionsgemisch für 13 h bei RT gerührt.

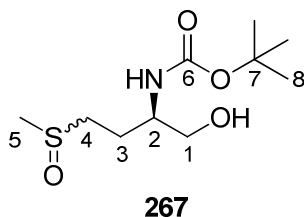
Zu der gelblichen Suspension werden 150 mL ges. NaCl-Lösung gegeben. Daraufhin wird solange Wasser zugegeben, bis sich der Niederschlag auflöst. Man separiert die Phasen, wäscht die organische Phase mit weiteren 150 mL ges. Kochsalzlösung und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit jeweils 300 mL Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 41.21 g Rohprodukt isoliert, welches ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wird. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur angegebenen.^[97]

{FG-TW-002}

$R_F = 0.45$ (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3 = 90:10:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) $\delta = 1.438$ (s, 8- H_9), 1.780 (m, 3- H_2), 2.103 (s, 5- H_3), 2.514 (-OH), 2.552 (m, 4- H_2), 3.608 (m, 2-H), 3.706 (m, 1- H_2), 4.784 (-NH) ppm.

8.6.6.3 Synthese von (2*R*)-2-Amino-*N*-*t*-butylcarbamat-1-hydroxy-4-(methylsulfinyl)butan **267**



In einem Rundkolben werden 100.00 mg (420 μ mol, 1.00 Äq.) (*R*)-Methioninol **266** in 1.2 mL Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden über einen Tropftrichter 90.89 mg (420 μ mol, 1.00 Äq.) Natriumperiodat, welches in 1.0 mL Wasser gelöst ist, zur Reaktionsmischung getropft. Während der Periodatzugabe ist darauf zu achten, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 0°C nicht übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz 3.5 h gerührt. Hierbei ist auf einen rechtzeitigen Reaktionsabbruch zur Vermeidung der Überoxidation zum entsprechenden Sulfon zu achten. Danach wird die nun heterogene Mischung über Celite filtriert und die klare gelbe Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Aufreinigung (Eluent: DCM/MeOH/1%Me₂NEt = 98:2, 97:3, 95:5) werden 93.56 mg (370 μ mol) des Sulfoxids **267** in einer Ausbeute von 88% erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[97]

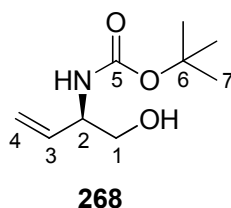
{FG-SB-005}

R_F = 0.23 (DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K) δ = 1.433 (s, 8-H₉), 2.010 (m, 3-H₂), 2.574/2.579 (s, 5-H₃), 2.789 (m, 4-H₂), 3.457 (-OH), 3.651 (m, 1-H₂), 3.723 (m, 2-H), 5.231 (-NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K) δ = 24.29/24.77 (3-C), 28.37 (8-C), 38.40 (5-C), 50.75, 50.79 (4-C), 51.31/51.78 (2-C), 64.53, 64.71 (1-C), 79.63 (7-C), 156.13 (6-C) ppm.

8.6.6.4 Synthese des (2*R*)-2-Amino-*N*-*t*-butylcarbam-1-hydroxybut-3-ens **268**



13.53 g (53.83 mmol, 1.00 Äq.) *N*-*tert*-Butylcarbam-2-amino-1-hydroxy-4-(methyl-sulfinyl)-butan **267** und 22.08 g (269.15 mmol, 5.00 Äq.) NaOAc werden in 350 mL 1,2-Dichlorbenzol gelöst. Es wird mittels eines Heizpilz‘ unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Entstehende Gase sind durch eine basische KMnO₄-Lösung abzufangen. Nach einer Reaktionszeit von 19 h wird die schwarze Suspension über Celite filtriert. Es wird mit Toluol nachgespült und anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Mittels einer dünnschichtchromatographischen Kontrolle kann festgestellt werden, dass sich neben dem Lösungsmittel während der Destillation ebenfalls das Produkt **268** sowie Nebenprodukte im Destillat angereichert haben. Es werden 5.44 g des verbliebenen schwarzen Öls als Rohprodukt isoliert.

Die Substanz wird einer Flash-Säulenchromatographie (Eluent: PE/EE= 9:1, 1:9) unterzogen. Die im Vakuum vom Lösungsmittel befreiten Produktfraktion enthalten 1.89 g (10.12 mmol, 19%) des Allylamins **268**. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[97]

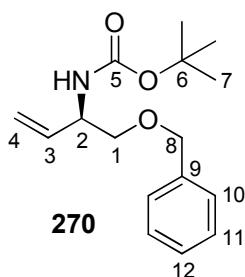
{FG-TW-004}

R_F = 0.43 (DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ = 1.446 (s, 7-H₉), 2.309 (s, -OH), 3.626 (dd, 1-H), 3.706 (dd, 1'-H), 4.235 (m, 2-H), 4.898 (d, -NH), 5.228 (ddd, 4-H), 5.265 (ddd, 4'-H), 5.808 (ddd, 3-H) ppm.

$^2J_{1,1'} = 11.0$ Hz, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, $^3J_{1',2} = 5.4$ Hz, $^3J_{2,-NH} = 6.1$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.6$ Hz, $^4J_{2,4'} = 1.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4'} = 17.3$ Hz, $^2J_{4,4'} = 1.1$ Hz.

8.6.6.5 Synthese des (2*R*)-2-Amino-1-benzyloxy-*N*-*t*-butylcarbamat-but-3-ens **270**



Basische Variante.

Unter Schlenkbedingungen werden 108 mg (580 μ mol, 1.00 Äq.) 2-Amino-*N*-*t*-butylcarbamate-1-hydroxybut-3-en **268** in 1 mL abs. THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 14.0 mg (0.58 mmol, 1.01 Äq.) NaH zugegeben. Die Suspension wird 20 min bei RT gerührt, um anschließend im Argongegenstrom mit 21.3 mg (58 μ mol, 0.10 Äq.) TBAI versetzt zu werden. Man rührt erneut 20 min und gibt anschließend 69 μ L (586 μ mol, 1.01 Äq.) Benzylbromid zu. Hierbei ist ein Ausfallen eines farblosen Feststoffes zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wird für 61 h bei RT gerührt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes werden erneut 1.01 Äq. (14.0 mg, 586 μ mol) NaH sowie 17 μ L (145 μ mol, 0.25 Äq.) Benzylbromid zugegeben und für eine weitere Stunde bei gleicher Temperatur gerührt. Es erfolgt die Hydrolyse mit 2 mL einer ges. NH_4Cl -Lösung. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 mL Et_2O und Wasser bis zur Lösung der Salze versetzt und es werden anschließend die Phasen separiert. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 3 mL Et_2O , vereinigt die organischen Phasen, um diese über Na_2SO_4 zu trocknen. Die Suspension wird über eine Glasfritte filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 176 mg gelbes Rohprodukt isoliert. Nach einer säulenchromatographischen Trennung (Eluent: PE/EE/1% Me_2NEt = 15:1) des Gemisches werden 56 mg (0.20 mmol, 35%) des gewünschten Produkts **270** sowie 57 mg (0.28 mmol, 49%) des Nebenprodukts **269** erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[224]

{FG-TW-006}

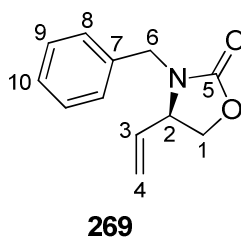
R_F = 0.64 (PE/EE/1% NH_3 = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ = 1.447 (s, 7- H_9), 3.508 (dd, 1- H), 3.552 (dd, 1'- H), 4.318 (m, 2- H), 4.512 (d, 8- H), 4.553 (d, 8'- H), 4.892 (s, -NH), 5.171 ("dt", 4- H), 5.242 ("dt", 4'- H), 5.862 (ddd, 3- H), 7.321 (m, arom- H_5) ppm.

$^2J_{1,1'} = 9.5$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.5$ Hz, $^3J_{1',2} = 4.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.4$ Hz, $^4J_{2,4c} = 1.4$ Hz, $^4J_{2,4t} = 1.4$ Hz, $^3J_{3,4c} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,4t} = 17.2$ Hz, $^2J_{4c,4t} = 1.4$ Hz, $^2J_{8,8'} = 12.1$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K) $\delta = 28.38$ (7-C), 52.49 (2-C), 72.10 (1-C), 73.20 (8-C), 79.43 (6-C), 115.64 (4-C), 127.61 (10-C), 127.71 (12-C), 128.39 (11-C), 136.41 (3-C), 137.93 (9-C), 155.42 (5-C) ppm.

Nebenprodukt:



$R_F = 0.41$ (PE/EE/1% $\text{NH}_3 = 1:1$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K) $\delta = 3.983$ (d, 6-H), 4.000 (m, 2-H), 4.024 (m, 1'-H), 4.374 (dd, 1-H), 4.779 (d, 6-H), 5.256 (ddd, 4'-H), 5.357 (ddd, 4-H), 5.688 (ddd, 3-H), 7.300 (m, arom.- H_5) ppm.

$^2J_{1,1'} = 8.2$ Hz, $^3J_{1,2} = 8.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.5$ Hz, $^4J_{2,4} = 0.4$ Hz, $^4J_{2,4'} = 0.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,4'} = 16.9$ Hz, $^2J_{4,4'} = 1.0$ Hz, $^2J_{6,6'} = 14.9$ Hz.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 300 K) $\delta = 45.79$ (6-C), 58.09 (2-C), 67.05 (1-C), 121.47 (4-C), 127.85 (10-C), 128.50 (8-C), 128.69 (9-C), 134.48 (3-C), 135.74 (7-C), 158.03 (5-C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 226.2 (100, $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}]^+$).

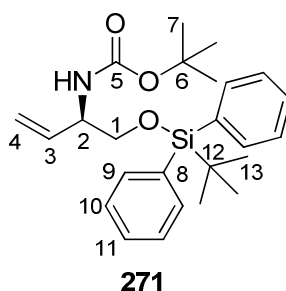
neutrale Variante.

Es werden 300 mg (1.60 mmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-*N*-*t*-butylcarbammat-1-hydroxybut-3-en **268** in 5 mL PhCF_3 gelöst und die Reaktionsmischung mit 129 mg (3.20 mmol, 2.00 Äq.) Magnesiumoxid und 1.12 g (3.20 mmol, 2.00 Äq.) Dudley's Reagenz **272** versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 23 h bei 80°C gerührt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei

werden 988 mg eines braunen Öls als Rohprodukt erhalten. Der Rückstand wird einer flash-chromatographischen Aufreinigung unterzogen (Eluent: PE/EE = 10:1, 7:1), wodurch 228 mg (816 μ mol, 51%) von **270** in Form eines hellgelben Öls isoliert werden. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[224]

{FG-230}

8.6.6.6 Synthese von (2*R*)-2-Amino-1-(diphenyl-*t*-butylsiloxy)-*N*-*t*-butylcarbamat-but-3-en **271**



Es werden 108 mg (0.58 mmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-*N*-*t*-butylcarbamate-1-hydroxybut-3-en **268** in 2.5 mL abs. DCM unter Schlenkbedingungen vorgelegt. Im Argongegenstrom werden anschließend 14 mg (0.12 mmol, 0.20 Äq.) DMAP, 125 μ L (1.15 mmol, 2.00 Äq.) Me₂NEt und langsam 225 μ L (0.87 mmol, 1.50 Äq.) TBDPSCl der Lösung zugegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 22 h gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung unterbrochen und daraufhin mit dest. Wasser bis zur Lösung der Salze versetzt. Nach Separation der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit je 4 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Es werden 417 mg Rohprodukt isoliert, welche zur Aufreinigung einer flash-chromatographischen Trennung (Eluent: PE/Et₂O/1%Me₂NEt = 10:1, 5:1) unterzogen werden. Dabei werden 126 mg (0.29 mmol, 51%) des Siloxans **271** als farbloses Öl erhalten.

{FG-TW-008}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.29^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.53 (\text{PE/EE/1\%NH}_3 = 5:1)$$

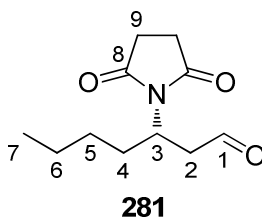
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.065 (s, 13-H₉), 1.459 (s, 7-H₉), 3.647 (dd, 1-H), 3.748 (dd, 1'-H), 4.815 (d, -NH), 5.164 ("dt", 4c-H), 5.224 ("dt", 4t-H), 5.847 (ddd, 3-H), 7.410 (m, 10,11-H₆), 7.650 (m, 9-H₄) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 19.32 (12-C), 26.84 (13-C), 28.41 (7-C), 54.36 (2-C), 66.04 (1-C), 79.34 (6-C), 115.63 (4-C), 127.72 (10-C), 129.77 (11-C), 133.16, 133.28 (8-C), 135.56, 135.62 (9-C), 136.47 (3-C), 155.42 (5-C) ppm.

EI-MS *m/z* (%): 352 (6, [C₁₂H₂₆NO₂Si]⁺), 312 (100, [C₁₇H₁₈NO₃Si]⁺), 294 (4, [C₁₇H₁₇NO₂Si]⁺), 268 (10, [C₁₇H₂₀O₂Si]⁺), 224 (14, [C₁₅H₁₆Si]⁺), 199 (33, [C₈H₁₃NO₃Si]⁺), 160, (14, [C₇H₁₄NO₃]⁺), 77 (2, [C₆H₅]⁺), 57 (20, [C₄H₉]⁺).

C₂₅H₃₅NO₃Si : (425.24)	ber.:	C: 70.55	H: 8.29	N: 3.29
	gef.:	C: 70.29	H: 8.35	N: 3.44

8.6.7 Synthese des (S)-(N-Succinimidoyl)-3-Aminoheptanals **281**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von K. A. Jørgensen^[105] werden 2.65 g (26.75 mmol, 1.50 Äq.) Succinimid in 20 mL DCM suspendiert und nacheinander mit 642 mg (35.66 mmol, 2.00 Äq.) H₂O, 293 mg (3.57 mmol, 0.20 Äq.) Natriumacetat und 580 mg (1.78 mmol, 0.10 Äq.) des (R)-Siloxyprolinols **250** versetzt. Nach dreiminütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 2.38 mL (2.00 g, 17.83 mmol, 1.00 Äq.) frisch destilliertes 2-trans-Heptenal tropfenweise zugegeben und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt, wobei zunächst noch ungelöstes Succinimid vollständig in Lösung überführt wird und nach 20 min eine Braunfärbung der Lösung eintritt. Die Reaktionslösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 6.1 g eines dunkelbraunen Öls erhalten, welches einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: DCM/Et₂O = 12:1, 9:1, 5:1) unterzogen wird. Dabei werden 2.66 g (12.61 mmol, 71%) des β -Imidoaldehyds **281** als gelbes Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wird kernresonanzspektroskopisch durch ein Shift-Experiment nach Zugabe von 40 mol%

Eu(hfbc)₃ bestimmt und beträgt $ee = 46\%$. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[105]

{FG-243, FG-232}

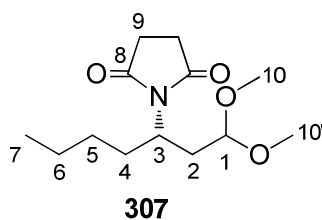
$R_F = 0.23$ (DCM/Et₂O = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 0.840$ (t, 7-H₃), 1.069-1.401 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.570-1.702 (m, 4-H), 1.863-1.989 (m, 4'-H), 2.636 (s, 9-H₄), 2.824 (ddd, 2-H), 3.207 (ddd, 2'-H), 4.560 (ddt, 3-H), 9.661 (dd, 1-H) ppm.

$^3J_{1,2} = 1.1$ Hz, $^3J_{1,2'} = 1.5$ Hz, $^2J_{2,2'} = 17.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.6$ Hz, $^3J_{2,3'} = 9.1$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz.

EI-MS m/z (%): 211 (50, [M]⁺), 193 (51, [M-H₂O]⁺), 183 (100, [C₁₀H₁₆,NO₂]⁺).

8.6.8 Synthese des 3-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)heptan-1,1'-dimethylacetals **307**



In einem Rundkolben mit Rückflusskühler und Trockenrohr werden 2.55 g (12.07 mmol, 1.00 Äq.) 3-(2,5)-Dioxopyrrolidin-1-yl)heptenal **281** und 230 mg (1.21 mmol, 0.10 Äq.) *p*TSA•Monohydrat in 30 mL trockenem Methanol gelöst und anschließend mit 1.45 mL (1.41 g, 13.28 mmol, 1.10 Äq.) Trimethylorthoformiat versetzt. Daraufhin wird bis zum vollständigen Umsatz 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird diese auf eine Mischung von 30 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und 30 mL H₂O gegossen und daraufhin das Methanol im Vakuum vorsichtig entfernt. Der so erhaltene wässrige Rückstand wird dreimal mit jeweils 30 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 2.97 g eines braunen Öls als Rohprodukt erhalten. Dieses wird einer flash-chromatographischen Aufreinigung unterzogen (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 1:1, 1:2), wobei 2.79 g (10.84 mmol, 90%) des β -Imidoacetals **307** als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

{FG-244, FG-237}

$R_F = 0.33$ (PE/EE/1%NH₃ = 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.851 (t, 7-H₃), 1.050-1.352 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.623 (m, 4-H), 1.810 (ddd, 2-H), 1.979 (m, 4'-H), 2.370 (m, 2'-H), 2.634 (s, 9-H₄), 3.228 (s, 10-H), 3.263 (s, 10'-H), 4.196 (m, 3-H), 4.295 (dd, 1-H) ppm.

$^3J_{1,2} = 4.9$ Hz, $^3J_{1,2'} = 6.1$ Hz, $^2J_{2,2'} = 10.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.2$ Hz, $^3J_{2',3} = 4.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.0$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.26 (7-C), 22.57 (5-C), 28.31 (9-C), 28.90 (6-C), 31.63 (4-C), 34.34 (2-C), 49.57 (3-C), 53.05 (10'-C), 53.34 (10-C), 103.24 (1-C), 177.92 (8-C) ppm.

IR (Film): ν = 3459 (w, R₃⁺N-H), 2957 (s, C-H_{aliph.}), 2873 (s), 2832 (m, C-H_{Ether}), 1771 (m, C=O_{Imid}), 1699 (m), 1455 (m, C-H_{sp3}), 1372 (s, CH₃), 1296 (m), 1251 (m), 1220 (m), 1178 (m), 1124 (m), 1055 (m), 979 (m), 821 (m), 667 (m) cm⁻¹.

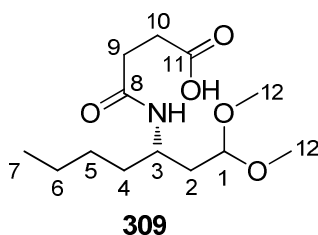
EI-MS m/z (%): 226 (14, [M-OMe]⁺), 168 (36, [C₉H₁₄NO₂]⁺), 127 (52, [C₇H₁₅O]⁺), 100 (31, [C₄H₆NO₂]⁺), 75 (100, [C₃H₇O₂]⁺).

EI-HRMS m/z (C₁₂H₂₀NO₃): ber.: 226.1443
 gef.: 226.1433 ± 0.003

C ₁₂ H ₂₀ NO ₃ : (226.14)	ber.:	C:	60.68	H:	9.01	N:	5.44
	gef.:	C:	59.85	H:	8.88	N:	5.37

8.6.9 Partielle Imidspaltungen des β -Imidoacetals **307**

8.6.9.1 Imidspaltung zur freien Carbonsäure **309**



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift von K. A. Jørgensen^[105] werden 600 mg (2.33 mmol, 1.00 Äq.) 3-(2,5)-Dioxopyrrolidin-1-yl)heptan-1,1'-dimethylacetal **307** in einer Mischung aus

5 mL Ethanol und 4 mL H₂O gelöst und mit 1.18 g (20.99 mmol, 9.00 Äq.) pulverigem KOH versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 60 min zum Rückfluss erhitzt und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt (Anfärben der Kieselgelplatte mit einer K₃Fe(III)(CN)₆-Lösung), wobei ein vollständiger Umsatz zum Nebenprodukt **309** festgestellt werden konnte. Weiteres Erhitzen führte zu keiner Weiterreaktion zum freien Amin **308**. Die Isolierung des Carbonsäurederivats **309** erfolgt durch Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum, wonach der Rückstand in 4 mL DCM aufgenommen und mit 2 mL einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen wird. Die wässrige Phase wird daraufhin noch dreimal mit jeweils 2 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach einer Filtration werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der so erhaltene Rückstand über eine Kieselgelfritte aufgereinigt.

Es werden 477 mg (74%) der Carbonsäure **309** als weißer Feststoff erhalten.

{FG-245}

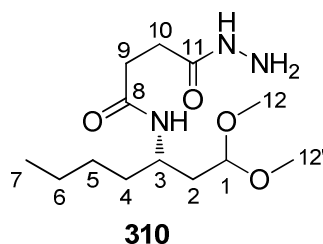
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.886 (t, 7-H₃), 1.293 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.469 (m, 4-H₂), 1.692 (ddd, 2-H), 1.825 (ddd, 2'-H), 2.490, 2.647 (2x m, 9-H₂, 10-H₂), 3.314 (s, 12-H₃), 3.349 (s, 12'-H), 4.030 (m, 3-H), 4.472 (dd, 1-H), 6.150 (d, -NH) ppm.

$^3J_{1,2} = 4.5$ Hz, $^3J_{1,2'} = 6.8$ Hz, $^2J_{2,2'} = 14.4$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, $^3J_{2',3} = 4.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.8$ Hz, $^3J_{NH,3} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.37 (7-C), 22.92 (6-C), 31.20, 31.84 (9-C, 10-C), 28.48 (5-C), 34.99 (4-C), 37.61 (2-C), 47.10 (3-C), 53.08 (12-C), 54.03 (12'-C), 102.98 (1-C), 172.48, 175.24 (8-C, 11-C) ppm.

IR (Film): ν = 3305 (w, O-H), 2958 (s, C-H_{aliph.}), 2832 (m, C-H_{ether}), 2359 und 2342 (m, -⁺N-H), 1646 und 1559 (m, C=O_{imid}), 1419 (m, C-H_{sp3}), 12656 (m), 1149 (m), 1051 (m), 859 (m) cm⁻¹.

8.6.9.2 Imidspaltung zum Acylhydrazin **310**



In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 200 mg (780 μmol , 1.00 Äq.) 3-(2,5)-Dioxopyrrolidin-1-yl)heptan-1,1'-dimethylacetal **307** in 4 mL eines 1:1 THF/Ethanol-Gemisches gelöst und mit 340 mL (350 mg, 7.00 mmol, 9.00 Äq.) einer 64%igen wässrigen Hydrazin-Lösung (Hydrazinmonohydrat) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung 17 h zum Rückfluss erhitzt, bis kein weiterer Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch festgestellt werden kann. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit und der so erhaltene wässrige Rückstand mit 2 mL Ether extrahiert. Nach Phasenseparation wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 2 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 49 mg nicht identifizierbarer Verbindungen erhalten. Nach Einengen der wässrigen Phase werden 130 mg eines farblosen Feststoffs erhalten, welcher chromatographisch aufgereinigt wird (Eluent: DCM/MeOH/Me₂NEt = 90:10:1). Dabei konnten 110 mg (380 μmol) des Hydrazinderivats **310** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 49% erhalten werden.

{FG-247}

$R_F = 0.28$ (DCM/MeOH/NH₃ = 90:10:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.861 (t, 7-H₃), 1.167-1.274 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.387 (m, 4-H₂), 1.603 (m, 2-H), 1.738 (m, 2'-H), 2.464 (m, 9-H₂, 10-H₂), 3.242 (s, 12-H₃), 3.271 (s, 12'-H₃), 3.878 (bs, -NH-NH₂), 3.915 (m, 3-H), 4.383 (dd, 1-H), 6.464 (d, -NH), 8.399 (bs, -NH-NH₂) ppm.

$^3J_{1,2} = 8.3$ Hz, $^3J_{1,2'} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{NH},3} = 8.6$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz.

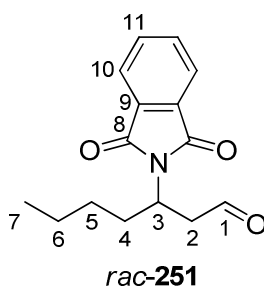
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.22 (7-C), 22.82 (6-C), 28.30 (5-C), 30.08, 32.06 (9-C, 10-C), 34.98 (4-C), 37.78 (2-C), 46.55 (3-C), 52.68 (12-C), 53.60 (12'-C), 102.66 (1-C), 171.58 (8-C), 173.08 (11-C) ppm.

ESI-MS m/z (%): 312.1 [100, $[M+Na]^+$].

EI-MS m/z (%): 89 (19, $[C_4H_9O]^+$), 57 (100, $[C_4H_9]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{12}H_{24}N_3O_4$): ber.: 274.1767
 gef.: 274.1745 ± 0.0023

8.6.10 Synthese des *N*-Phthalimidoyl-3-aminoheptanals *rac*-**251**

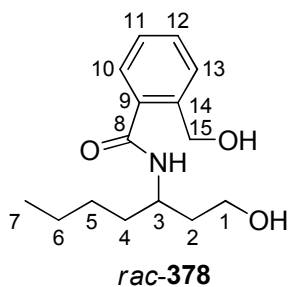


In einem 250 mL Rundkolben werden 15.15 g (102.97 mmol, 1.65 Äq.) Phthalimid und 745 μ l (760 mg, 4.99 mmol, 0.08 Äq.) destilliertes DBU in 100 mL DMF gelöst. Der hellgelb klaren Lösung werden 8.33 mL (7.00 g, 62.41 mmol, 1.00 Äq.) frisch destilliertes 2-*E*-Heptenal langsam zugetropft und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Kondensation des DMFs in eine Kühlfalle wird ein gelbbraunes Öl erhalten, der sofort chromatographisch aufgereinigt wird (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 9:1, 5:1, 4:1). Nach Einengen des Eluents werden 5.36 g (20.67 mmol, 33%) des Aminoaldehyds *rac*-**251** als farbloses Öl erhalten.

{FG-282, FG-281, FG-280}

Analytische Daten s. Kapitel 8.6.16.

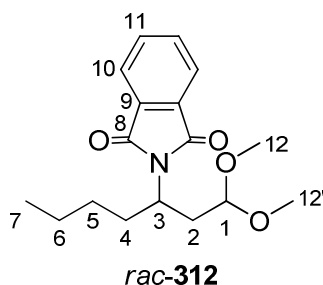
8.6.11 Synthese des *N*-(1-hydroxyheptan-3-yl)-2-(hydroxymethyl)benzamids *rac*-378



In einem 50 mL Rundkolben mit Blasen­zähler werden 1.00 g (3.86 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Phthalimidoyl-3-aminoheptanal *rac*-251 in 15 mL trockenem Methanol gelöst und bei 0°C mit 730 mg (19.28 µmol, 5.00 Äq.) NaBH₄ versetzt. Anschließend wird die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz 3 h gerührt. Mit einer 1 M KHSO₄-Lösung wird nun die Reaktionslösung bis zum Ausbleiben der Wasserstoffentwicklung hydrolysiert, bevor die Lösung mit 50 mL Ether extrahiert wird. Nachdem die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 mL Ether extrahiert worden ist, werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Nach einer chromatographischen Aufreinigung werden 155 mg (580 µmol, 15%) des Diols *rac*-378 als farblos kristalliner Feststoff erhalten.
{FG-271}

Analytische Daten s. Kapitel 8.6.17.

8.6.12 Synthese des *N*-Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptans *rac*-312



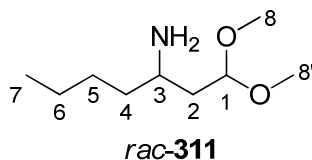
In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 10.50 g (40.49 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Phthalimidoyl-3-aminoheptanal *rac*-251, 4.87 mL (4.73 g, 44.54 mmol, 1.10 Äq.) Trimethylorthoformiat und 770 mg (4.05 mmol, 0.10 Äq.) *p*TSA in 100 mL trockenem Methanol gelöst und bis zum vollständigen Umsatz 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Methanol im Vakuum

entfernt. Der Rückstand wird in 80 mL Ether aufgenommen und mit 50 mL einer ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird daraufhin dreimal mit jeweils 30 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, wonach 12.0 g Rohprodukt erhalten werden. Nach einer chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 12:1, 7:1) werden 11.59 g (37.95 mmol, 94%) des Aminoacetals *rac*-**312** als hellgelbes Öl erhalten.

{FG-284}

Analytische Daten s. Kapitel 8.6.18.

8.6.13 Synthese des 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptans *rac*-**311**

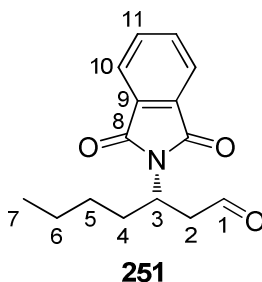


In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 11.50 g (37.66 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptan *rac*-**312** in 100 mL einer 1:1 Mischung aus Ethanol und THF gelöst und anschließend mit 9.52 mL (9.43 g, 188.30 mmol, 5.00 Äq.) einer 64%igen Hydrazinlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h zum Rückfluss bis zum vollständigen Umsatz erhitzt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird filtriert und mit viel Ether gründlich gewaschen. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wird der Rückstand in 50 mL Ether aufgenommen und mit 40 mL einer ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 6.7 g einer gelben Flüssigkeit als Rohprodukt erhalten, die chromatographisch (Eluent: EE/MeOH = 9:1, 5:1, 2:1) aufgereinigt wird. Dabei werden 6.42 g (36.63 mmol, 97%) des freien Amins als gelbe Flüssigkeit erhalten.

{FG-285}

Analytische Daten s. Kapitel 8.6.19.

8.6.14 Synthese von enantiomerenangereicherten (*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-3-Aminoheptanal **251**

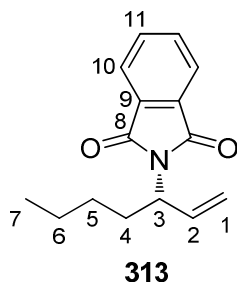


In Anlehnung an die Literaturvorschrift von A. Córdova^[104] werden 3.17 g (21.56 mmol, 1.21 Äq.) Phthalimid mit 60 mL abs. Chloroform versetzt. Zu dieser Suspension werden 1.17 g (3.59 mmol, 0.20 Äq.) (*R*)-2-(Diphenylhydroxymethyl)pyrrolidin **250**, welche zuvor in 7 mL abs. Chloroform gelöst worden sind, zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 4°C abgekühlt und mit 1.97 g (2.3 mL, 17.84 mmol, 1.00 Äq.) frisch destilliertem *trans*-2-Heptenal versetzt. Dabei färbt sich die Reaktionslösung gelb. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 4°C gerührt und nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 280 mL Diethylether aufgenommen und 1.5 h gerührt. Dabei fällt ein farbloser Feststoff aus, welcher abfiltriert wird. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und es werden 6.68 g Rohprodukt erhalten. Aus der NMR-spektroskopischen Analyse geht hervor, dass das Verhältnis zwischen umgesetzten Phthalimid zum Aminoaldehyd **251** und nichtumgesetzten Phthalimid 1.7:1 beträgt. Nach Flashchromatographischen Aufreinigungen werden jeweils binäre Gemische aus dem gewünschten Produkt **251** und Phthalimid isoliert. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wird eine Protonen-kernresonanzspektroskopische Untersuchung nach Zugabe von 70 mol% Eu(hfbc)₃ durchgeführt, wobei dieser nach Basislinientrennung des Aldehydsignals zu *ee* = 33% bestimmt werden konnte.

{FG-PT-016}

Analytische Daten s. Kapitel 8.6.16.

8.6.15 Synthese des enantiomerenreinen (S)-(N-Phthalimidoyl)-3-aminohept-1-ens **313**



Der allgemeinen Vorschrift AAV-v02 folgend, werden 2.00 mg (11.61 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-Hept-2-enyl-methylcarbonat **336** mit 2.05 g (13.94 mmol, 1.20 Äq.) Phthalimid in Gegenwart von 250.66 mg (460 μ mol, 0.04 Äq.) des (*aR,R,R*) konfigurierten Phosphoramidits **316-(R)** umgesetzt. Nach 5 d Rühren bei RT und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 20:1) werden 2.62 g (10.77 mmol, 93%) des Allylimins **313** als hellgelbes Öl erhalten. Außerdem werden 190 mg (830 μ mol, 7%) des linearen Regioisomers **453** isoliert. {FG-319, FG-388, FG-389, FG-347, FG-320, FG-248}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 32.1^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.21 (\text{PE/EE} = 8:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.858 (t, 7-H₃), 1.159-1.395 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.828-1.946 (m, 4-H), 2.012-2.139 (m, 4'-H), 4.713 (m, 3-H), 5.151 (dt, 1_c-H), 5.218 (dt, 1_t-H), 6.207 (ddd, 2-H), (7.664-7.724 (m, 11-H₂), 7.785-7.848 (m, 10-H₂) ppm.

²*J*_{1c,1t} = 1.2 Hz, ³*J*_{1c,2} = 10.2 Hz, ³*J*_{1t,2} = 17.2 Hz, ⁴*J*_{1c,3} = 1.2 Hz, ⁴*J*_{1t,3} = 1.2 Hz, ³*J*_{2,3} = 7.6 Hz, ³*J*_{6,7} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 13.96 (7-C), 22.25 (6-C), 28.63 (5-C), 31.74 (4-C), 54.20 (3-C), 117.26 (1-C), 123.18 (10-C), 131.00 (9-C), 133.89 (11-C), 135.99 (2-C), 168.15 (8-C) ppm.

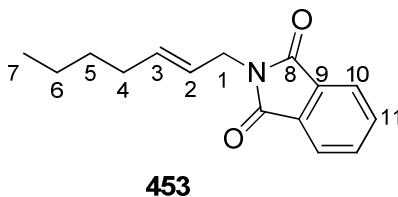
IR (Film): ν = 3082 (m, C-H_{sp2}), 3029 (m, C-H_{sp2}), 2957 (s, C-H_{aliph.}), 2861 (m), 1722 (s, C=O_{Imid}), 1709 (s, C=O_{Imid}), 1634 (m, C=C_{sp2}), 1612 (w, C=C_{arom.}), 1464 (m, C-H_{aliph.}), 1384 (m, CH₃), 1172 (m), 1134 (s), 1070 (m), 995 (m), 932 (m), 883 (s), 793 (m), 722 (m), 682 (m), 530 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 243 (3, $[M]^+$), 186 (66, $[M-C_4H_9]^+$), 32 (100, $[MeOH]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{15}H_{17}NO_2$): ber.: 243.1269
 gef.: 243.1252 \pm 0.0017

$C_{15}H_{17}NO_2$: (243.30) ber.: C: 74.05 H: 7.04 N: 5.76
 gef.: C: 73.83 H: 7.05 N: 5.68

Nebenprodukt:



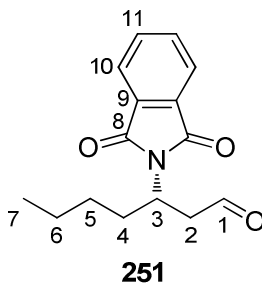
R_F = 0.28 (PE/EE = 9:1)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ = 0.863 (t, 7- H_3), 1.317 (m, 6- H_2 , 5- H_2), 2.006 (m, 4- H), 4.252 ("dq", 4- H_2), 5.504 (m, 3- H), 5.744 (m, 2- H), 7.673-7.734 (m, arom- H_2), 7.813-7.875 (m, arom- H_2) ppm.

$^3J_{1,2}$ = 6.2 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.0 Hz, $^5J_{1,4}$ = 1.0 Hz, $^3J_{6,7}$ = 7.0 Hz.

$C_{15}H_{17}NO_2$: (243.30) ber.: C: 74.05 H: 7.04 N: 5.76
 gef.: C: 73.14 H: 7.09 N: 5.42

8.6.16 Synthese des (S)-N-Phthalimidoyl-3-aminoheptanals 251



In Anlehnung an die Literatur von *B. Feringa*^[123] werden unter Schlenkbedingungen in einem 500 mL Dreihalskolben 10.00 g (41.10 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-(*N*-Phthalimidoyl)-3-aminohept-

1-en **313**, 729 mg (4.11 mmol, 0.10 Äq.) Palladium(II)chlorid und 4.07 g (41.10 mmol, 1.00 Äq.) Kupfer(I)chlorid in 240 mL einer DMF/H₂O = 7:1-Mischung suspendiert. Anschließend wird ein mit Sauerstoff gefüllter Ballon mit dem Kolben verbunden und die stark gerührte Reaktionslösung gründlich mit Sauerstoff gespült, wobei sich die schwarze Suspension schwach erwärmt. Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur ist das Olefin **313** vollständig umgesetzt und es wird die nun olive grüne heterogene Mischung mit 200 mL DCM und 150 mL H₂O versetzt. Nach Filtrierung über Celite wird der Filterkuchen gründlich mit 700 mL DCM gewaschen und die Phasen des Filtrats separiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 200 mL DCM extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen erst mit 300 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung und danach mit 300 mL einer ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Schließlich wird das Rohprodukt mittels einer chromatographischen Trennung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 6:1, 5:1, 3:1) aufgereinigt. Es werden 10.00 g (38.57 mmol, 94%) des Aldehyds als farbloses Öl erhalten.
{FG-390, FG-349, FG-325, FG-258}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.7^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.16 (\text{PE/EE} = 5:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.762 (t, 7-H₃), 1.106-1.295 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.647 (m, 4-H), 1.985 (m, 4'-H), 2.900 (ddd, 2-H), 3.226 (ddd, 2'-H), 4.688 (m, 3-H), 7.363 (m, 11-H₂), 7.734 (m, 10-H₂), 9.668 (t, 1-H) ppm.

$$^3J_{1,2} = 1.4 \text{ Hz}, ^2J_{2,2'} = 17.8 \text{ Hz}, ^3J_{2,3} = 8.7 \text{ Hz}, ^3J_{2',3} = 5.5 \text{ Hz}, ^3J_{6,7} = 7.0 \text{ Hz}.$$

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.01 (7-C), 22.31 (6-C), 28.52 (5-C), 32.28 (4-C), 45.94 (3-C), 46.50 (2-C), 123.38 (10-C), 131.82 (9-C), 134.18 (11-C), 168.38 (8-C), 199.55 (1-C) ppm.

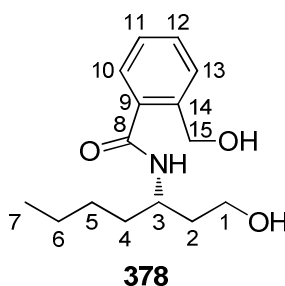
IR (Film): ν = 3466 (w, R₃⁺N-H), 2957 (s, C-H_{aliph.}), 2863 (m), 2727 (m, CHO), 1773 (C=O_{Imid}), 1719 (s, C=O_{Aldehyd}), 1612 (w, C=C_{arom.}), 1467 (m, C-H_{aliph.}), 1371 (m, CH₃), 1335 (m), 1172 (m), 1057 (m), 875 (m), 794 (m), 721 (s) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 259 (5, $[M]^+$), 216 (19, $[C_{13}H_{14}NO_2]^+$), 202 (24, $[C_{11}H_8NO_3]^+$), 174 (100, $[C_{10}H_8NO_2]^+$), 160 (48, $[C_9H_6NO_2]^+$).

EI-HRMS m/z ($C_{15}H_{17}NO_3$): ber.: 259.1208
gef.: 259.1187 \pm 0.0021

$C_{15}H_{17}NO_3$: (259.12) ber.: C: 69.48 H: 6.61 N: 5.40
gef.: C: 68.48 H: 6.64 N: 5.35

8.6.17 Synthese des (S)-N-(1-Hydroxyheptan-3-yl)-2-(hydroxymethyl)benzamids **378**



In einem 5 mL Rundkolben mit Blasenzähler werden 50.00 mg (193 μ mol, 1.00 Äq.) (S)-N-Phthalimidoyl-3-aminoheptanal **251** in 1 mL trockenem Methanol gelöst und bei 0°C mit 37 mg (960 μ mol, 5.00 Äq.) NaBH₄ versetzt. Anschließend wird die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Mit einer 1 M KHSO₄-Lösung wird nun die Reaktionslösung bis zum Ausbleiben der Wasserstoffentwicklung hydrolysiert, bevor die Lösung mit 20 mL Ether extrahiert wird. Nachdem die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 mL Ether extrahiert worden ist, werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Nach einer chromatographischen Aufreinigung werden 22 mg (80 μ mol, 43%) des Diols **378** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

{FG-264}

R_F = 0.15 (PE/EE/1%NH₃ = 5:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.913 (t, 7-H₃), 1.310-1.474 (m, 6-H₂, 5-H₂, 2-H), 1.595 (m, 4-H₂), 1.936 (m, 2'-H), 3.540 ("t", Alk-OH), 3.667 (m, 1-H₂), 4.241 (m, 3-H), 4.362

("t", Bn-OH), 4.579 (m, 15-H₂), 6.698 (d, -NH), 7.341 (m, arom-H₂), 7.441 (m, arom-H), 7.565 (m, arom-H) ppm.

$^3J_{1,2} = 1.4$ Hz, $^3J_{1,\text{OH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz, $^3J_{15,\text{OH}} = 6.2$, Hz.

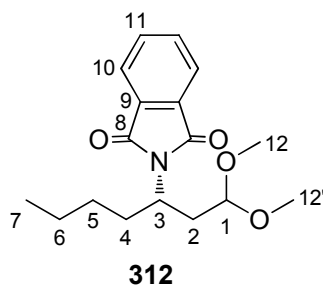
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 14.39$ (7-C), 22.86 (6-C), 28.88 (5-C), 35.30 (4-C), 38.61 (2-C), 47.71 (3-C), 59.28 (1-C), 64.90 (15-C), 128.12, 128.57, 131.11, 131.62, 135.87, 140.02 (arom-C), 171.07 (8-C) ppm.

IR (Film): $\nu = 3325$ (s, O-H), 2956 (s, C-H_{aliph.}), 1682 (C=O_{Amid}), 1616 (m, C=C_{arom.}), 1473 (s, C-H_{sp2}), 1414 (m, O-H), 1372 (m), 1311 (m), 1208 (m), 1055 (s), 748 (s), 697 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 265 (5, [M]⁺), 190 (16, [C₁₂H₁₆NO]⁺), 150 (27, [C₈H₈NO₂]⁺), 135 (87, [C₈H₇O₂]⁺), 133 (98, [C₈H₇NO]⁺).

EI-HRMS m/z (C₁₅H₂₃NO₃): ber.: 265.1678
gef.: 265.1664 ± 0.0014

8.6.18 Synthese des (S)-N-Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptans 312



In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 4.00 g (15.43 mmol, 1.00 Äq.) (S)-N-Phthalimidoyl-3-aminoheptanal **251**, 1.86 mL (1.80 g, 16.97 mmol, 1.10 Äq.) Trimethylorthoformiat und 293 mg (1.54 mmol, 0.10 Äq.) *p*TSA in 40 mL trockenem Methanol gelöst und bis zum vollständigen Umsatz 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 40 mL Ether aufgenommen und mit 20 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird daraufhin dreimal mit jeweils 30 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingedunstet. Nach einer

chromatographischen Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 12:1, 7:1) werden 3.93 g (12.87 mmol, 83%) des enantiomerenreinen Aminoacetals **312** als hellgelbes Öl erhalten.

{FG-327}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.1^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.44 (\text{PE/EE} = 3:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.839 (t, 7-H₃), 1.156-1.363 (m, 6-H₂, 5-H₂), 1.669-1.739 (m, 4-H), 1.993 (ddd, 2-H), 2.066-2.144 (m, 4'-H), 2.449 (ddd, 2'-H), 3.158 (s, 12-H₃), 3.272 (s, 12'-H₃), 4.311-4.371 (m, 1-H, 3-H), 7.701 (m, 11-H₂), 7.820 (m, 10-H₂) ppm.

$$^2J_{2,2'} = 14.3 \text{ Hz}, ^3J_{6,7} = 7.1 \text{ Hz}.$$

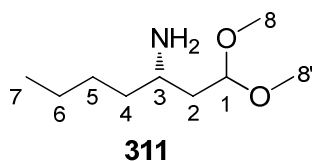
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.27 (7-C), 22.63 (6-C), 26.96 (5-C), 32.62 (4-C), 35.51 (2-C), 48.92 (3-C), 53.31 (12-C), 53.31 (12'-C), 103.19 (1-C), 123.43 (10-C), 132.26 (9-C), 134.13 (11-C), 169.00 (8-C) ppm.

IR (Film): ν = 3465 (w, ⁺N-H), 2956 (s, C-H_{aliph.}), 2832 (m, C-H_{Ether}), 1773 (m, C=O_{Imid}), 1709 (s, C=O_{Imid}), 1612 (m, C=C_{arom.}), 1467 (m, C-H_{sp2}), 1373 (s, CH₃), 1334 (m), 1122 (m), 1064 (m), 957 (m), 877 (m), 794 (m), 722 (s) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 350 [1, [M]⁺], 274 (3, [C₁₆H₂₀NO₃]⁺), 216 (17, [C₁₃H₁₄NO₂]⁺), 160 (17, [C₉H₂₀O₂]⁺), 75 (100, [C₃H₇O₂]⁺).

EI-HRMS m/z (C₁₇H₂₃NO₄): ber.: 305.1627
 gef.: 305.1595 ± 0.0047

8.6.19 Synthese des 3-Amino-1,1-dimethoxy-heptans **311**



In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 3.91 g (12.80 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-*N*-Phthalimidoyl-3-amino-1,1-dimethoxy-heptan **312** in 30 mL einer 1:1 Mischung aus Ethanol und THF gelöst und anschließend mit 3.25 mL (3.21 g, 64.02 mmol, 5.00 Äq.) einer 64%igen Hydrazinlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 80 min zum Rückfluss bis zum vollständigen Umsatz erhitzt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird filtriert und mit viel Ether gründlich gewaschen. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wird der Rückstand in 40 mL Ether aufgenommen und mit 20 mL einer ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 40 mL Ether extrahiert, wonach die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit werden. Es werden 2.3 g einer gelben Flüssigkeit als Rohprodukt erhalten, die chromatographisch (Eluent: EE/MeOH/1%Me₂NEt = 100%, 9:1) aufgereinigt werden. Dabei werden 2.1 g (11.70 mmol, 91%) des freien Amins **311** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

{FG-328, FG-351}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.5^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_{\text{F}} = 0.38 (\text{DCM/MeOH/NH}_3 = 90:10:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.804 (t, 7-H₃), 1.150-1.325 (m, 6-H₂, 5-H₂, 4-H₂, -NH₂), 1.429 (ddd, 2-H), 1.628 (ddd, 2'-H), 2.758 (m, 3-H), 3.226 (s, 8-H), 3.237 (s, 8'-H), 4.450 ("t", 1-H) ppm.

$$^3J_{1,2} = 5.3 \text{ Hz}, ^3J_{1,2'} = 6.1 \text{ Hz}, ^2J_{2,2'} = 14.1 \text{ Hz}, ^3J_{2,3} = 8.9 \text{ Hz}, ^3J_{2',3} = 3.6 \text{ Hz}, ^3J_{6,7} = 6.8 \text{ Hz}.$$

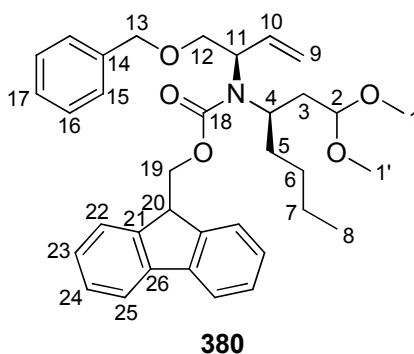
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.21 (7-C), 22.92 (6-C), 28.37 (5-C), 38.62 (4-C), 40.58 (2-C), 48.14 (3-C), 52.67 (8-C), 53.20 (8'-C), 103.53 (1-C) ppm.

IR (Film): ν = 3378 (w, N-H₂), 3308 (w, N-H₂), 3057 (m, C-H_{sp2}), 2928 (s, C-H_{aliph.}), 2859 (m), 1597 (m, NH₂), 1467 (m, C-H_{aliph.}), 1379 (m, CH₃), 1191 (m), 1124 (s), 1055(s), 967 (m), 809 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 160 (3, [M-Me]⁺), 143 (4, [M-OMe]⁺), 118 (16, C₅H₁₂NO₂⁺), 86 (59, [C₅H₁₂N]⁺), 75 (100, [C₃H₇O₂]⁺).

EI-HRMS m/z ([M-Me]: C₈H₁₈NO₂): ber.: 160.1337
 gef.: 160.1337 ± 0.0001

8.6.20 Synthese des (Fluorenyl)methyl-((*R*)-1-(benzyloxy)but-3-enyl)((*R*)-1,1-dimethoxyheptanyl)carbamats **380**



In einem Zweihals-Rundkolben mit Blasen­zähler werden 590 mg (1.76 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*N*-((*R*)-1-(Benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,1-dimethoxyheptan-3-amin **379** und 443 mg (5.28 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat in 3 mL Essigester und 2 mL H₂O gelöst. Anschließend werden bei Raumtemperatur 682 mg (2.64 mmol, 1.50 Äq.) FmocCl portionsweise zugegeben und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 2 h Rühren wird die Reaktionslösung mit 2 mL einer ges. Kochsalzlösung und 10 mL Essigester versetzt, wonach die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird daraufhin dreimal mit jeweils 4 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrierung des Trockenmittels und Einengen der Lösungsmittel im Vakuum werden 1.3 g eines hellbraunen Öls erhalten, welches chromatographisch (Eluent: PE/EE = 20:1, 15:1, 10:1, 5:1) aufgereinigt wird. Es werden 774 mg (1.39 mmol, 79%) des Carbamats **380** als farbloses Öl erhalten.
{FG-357}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 13.4^{\circ} (c = 1.0, \text{DCM})$$

$$R_F = 0.25 (\text{PE/EE} = 3:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, Toluol-d₈, 365 K): δ = 0.846 (m, 3-H₈), 1.155-1.262 (6-H₂, 7-H₂), 1.368 (m, 5-H), 1.547 (m, 5'-H), 1.740 (m, 3-H), 1.938 (m, 3'-H), 3.089 (s, 1-H₃), 3.143 (s, 1'-H₃), 3.617-3.785 (m, 12-H₂), 3.866 (m, 20-H), 3.947 (bs, 4-H), 4.040 (m, 11-H), 4.239 (s, 13-H₂), 4.493 (m, 2-H), 4.458 (m, 19-H), 4.590 (m, 19'-H), 4.881 (m, 9-H), 4.967 (m, 9'-H), 5.894 (m, 10-H), 7.072 (m, arom-H), 7.110-7.217 (m, arom-H₈), 7.454 (m, arom-H₂), 7.551 (m, arom-H₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, Toluol-d₈, 365 K): δ = 15.18 (8-C), 24.04 (7-C), 30.65 (6-C), 35.10 (5-C), 38.68 (3-C), 49.40 (20-C), 50.06 (11-C), 53.91 (1-C), 54.52 (1'-C), 56.89 (4-C), 67.20 (19-C), 69.68, 70.28 (12-C), 74.51 (13-C), 104.11 (2-C), 117.63 (9-C), 121.22, 126.05, 126.70, 126.76, 126.85, 128.17, 128.34, 128.70, 128.80, 128.92, 129.54, (arom-C), 138.43 (10-C), 140.39 (14-C), 143.17 (26-C), 146.13 (21-C), 156.95 (18-C) ppm.

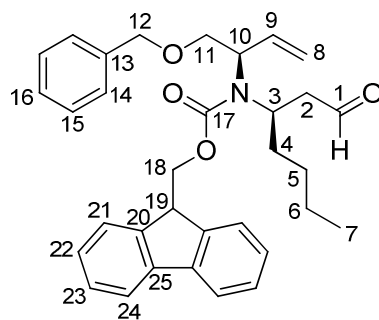
IR (Film): ν = 3065 (m, C-H_{sp2}), 2954 (s, C-H_{aliph.}), 2859 (m, C-H_{Ether}), 1693 (w, C=O_{Carbamate}), 1451 (m, C-H_{aliph.}), 1416 (m), 1361 (m), 1317 (m), 1248 (m), 1112 (m), 740 (m), 698 (m) cm⁻¹.

ESI-MS m/z (%): 580.5 (100, [M+Na]⁺).

EI-MS m/z (%): 526 (1, [M-OMe]⁺), 468 (12, [C₃₁H₃₄NO₃]⁺), 436 (29, [C₂₇H₃₄NO₄]⁺), 378 (4, [C₂₁H₃₂NO₅]⁺), 179 (100, [C₁₄H₁₁]⁺), 165 (12, [C₁₃H₉]⁺), 91 (35, [C₇H₇]⁺).

EI-HRMS m/z ([M-OMe]: C₃₄H₄₀NO₄): ber.: 526.2957
gef.: 526.29843 ± 0.0027

8.6.21 Synthese des (Fluorenyl)methyl-((*R*)-1-(benzyloxy)but-3-enyl)((*R*)-1-oxoheptanyl)carbamats **381**



381

Zu einer Lösung aus 92.08 mg (982 μmol , 1.10 Äq.) Lithiumtetrafluoroborat in 2 mL einer 2%igen Lösung von Wasser in Acetonitril werden 498.00 mg (892. μmol , 1.00 Äq.) des Dimethylacetals **380**, welches ebenfalls in 2 mL einer 2%igen Lösung von Wasser in Acetonitril gelöst ist, getropft. Der Reaktionsfortschritt wird dabei mittels einer analytischen HPLC/MS verfolgt, wofür nach 90 min, 210 min und 360 min und 25 h jeweils eine Probe aus dem Reaktionsgemisch entnommen wird. Nach 25 h Rührzeit wird der Umsatz Produkt **381**/Edukt **380** = 10:1 bestimmt und es kann kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr beobachtet werden. Die Reaktionslösung wird vom Lösungsmittel befreit und kernresonanzspektroskopisch untersucht. Chromatographische Aufreinigungen über Kieselgel und Aluminiumoxid führten zum keinem Reinigungseffekt, lediglich das als Nebenprodukt entstehende Carbamat **383** konnte im Zuge der chromatographischen Aufreinigung über Kieselgel isoliert werden. Die nachfolgenden analytischen Daten werden aus dem Rohprodukt entnommen.

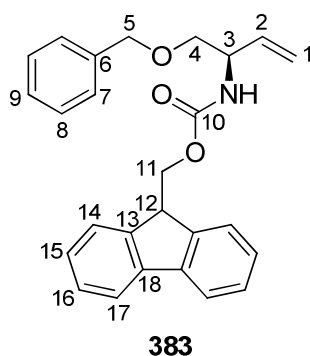
{FG-366}

$R_F = 0.27$ (PE/EE/ = 3:1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 14.25 (7-C), 22.73 (6-C), 29.09 (5-C), 2x 33.39 (4-C, 2-C), 47.60 (19-C), 47.76 (10-C), 53.37 (3-C), 66.31, 67.08 (18-C), 72.15 (11-C), 73.25, 73.61 (12-C), 116.45 (8-C), 120.28, 124.97, 127.40, 127.76, 127.86, 127.94, 128.66 (arom-C), 136.23 (9-C), 138.13, 141.65, 144.44 (13-C, 20-C, 25-C), 156.32 (17-C), 200.82 (1-C) ppm.

ESI-MS m/z (%) 90 min: 564.4 (60, $[\text{M}(\text{Edukt})+\text{Li}]^+$), 518.5 (100, $[\text{M}(\text{Produkt})+\text{Li}]^+$).

Nebenprodukt:



$R_F = 0.65$ (PE/EE/ = 1:2)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 3.561 (m, 4- H_2), 4.235 (t, 12-H), 4.405 (m, 3-H), 4.427 (m, 11- H_2), 4.546 (m, 5- H_2), 5.197 (m, -NH, 1- H_2), 5.873 (m, 2-H), 7.284-7.373 (m, arom- H_9), 7.603 (d, 17- H_2), 7.769 (d, 14- H_2) ppm.

$^3J_{11,12} = 6.9$ Hz, $^3J_{14,15} = 7.6$ Hz, $^3J_{15,16} = 7.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 47.67 (12-C), 53.47 (3-C), 67.10 (11-C), 72.20 (4-C), 73.65 (5-C), 116.46 (1-C), 120.34 (14-C), 125.45 (17-C), 127.39, 128.03 (2x), 128.18, 128.83 (arom-C), 136.30 (2-C), 138.15 (6-C), 141.68 (C-18), 144.32 (13-C), 166.27 (10-C) ppm.

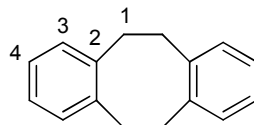
ESI-MS m/z (%): 422.3 [100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$].

EI-MS m/z (%): 278 (1, $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$), 234 (1, $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3]^+$), 178 (100, $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}]^+$), 165 (36, $[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$), 91 (55, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$):
ber.: 399.1834
gef.: 399.1857 ± 0.0005

8.7 Darstellung der Iridium-Verbindungen

8.7.1 Synthese des 5,6,11,12-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclooctadiens **323**



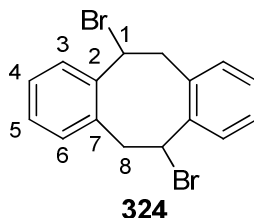
323

In einen ausgeheizten Kolben werden unter Schutzgas 130 mL abs. THF vorgelegt und 4.00 g elementares, klein geschnittenes Lithium hinzugegeben. Über einen Tropftrichter werden langsam 25.00 g (94 mmol, 1.00 Äq.) α,α' -Dibromo-*o*-xylol in 30 ml abs. THF bei 0°C hinzutropft. Anschließend wird 15 min mittels der freeze-pump-thraw-Methode entgast und die Reaktion durch ein Ultraschallbad gestartet. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 4 Stunden ist die Reaktion beendet, sodass überschüssiges Lithium filtriert werden kann. Die Lösung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und eine gummiähnliche Masse erhalten. Durch eine anschließende kontinuierliche Extraktion von Petrolether mit Wasser werden 9.9 g Rohprodukt erhalten, das direkt weiter eingesetzt wird. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[139]
{FG-TK-003}

$R_F = 0.56$ (PE/EE = 8:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 2.980$ (s, 1- H_8), 6.876-7.269 (m, 2- H_4 , 3- H_4) ppm.

8.7.2 Synthese des 5,11-Dibromo-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[a,e]-cyclooctadiens **324**



324

Es werden 9.8 g (47.1 mmol, 1.00 Äq.) 5,6,11,12-Tetrahydrodibenzo[a,e]cyclooctadien **323** in 150 ml CCl_4 gelöst und anschließend 16.74 g (94.1 mmol, 2.00 Äq.) N-Bromsuccinimid hinzugefügt. Die Suspension wird zum Rückfluss erhitzt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 1.5 Stunden wird abgekühlt und über Nacht 15 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das restliche NBS und Succinimid wird abfiltriert und mit

CCl₄ gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen der Lösungsmittel wird das Dibromid **324** einer chromatographischen Aufreinigung auf Kieselgel unterzogen. Es werden insgesamt 4.1 g (21.62 mmol, 23% über 2 Stufen) des Produkts erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[139]

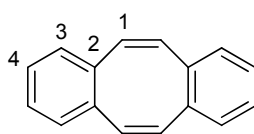
{FG-TK-009}

R_F = 0.30 (PE/EE = 8:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.659 (dd, 8'-H₂), 4.296 (dd, 8-H₂), 5.337 (dd, 1-H₂), 6.960-7.162 (m, 3,4,5,6-H₈) ppm.

$^2J_{8,8'} = 14.2$ Hz, $^3J_{8,1} = 11.3$ Hz, $^3J_{8',1} = 8.5$ Hz.

8.7.3 Synthese des Dibenzo[*a,e*]cyclooctatetraens **325**



325

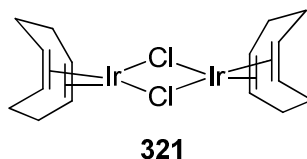
Es werden 4.10 g (11.2 mmol; 1.00 Äq.) 5,11-Dibromo-dibenzo[*a,e*]cyclooctadien **324** in 170 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann erfolgt die Zugabe von 186.6 mL (186.6 mmol, 16.60 Äq., 1 M in THF) einer KO^tBu-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird diese mit 300 mL Wasser abgebrochen und anschließend die Phasen separiert. Die wässrige Phase wird drei Mal mit 250 mL Chloroform extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 2.23 g als Rohprodukt erhalten. Durch anschließende Flash-Säulenchromatographie werden 1.07 g des Produkts **325** als weißes Pulver erhalten (47%). Weiterhin können 683 mg (16%) 5,6,11,12-Tetrahydrodibenzo[*a,e*]cyclooctadien **325** reisoliert werden. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[139]

{FG-TK-014}

R_F = 0.50 (PE/EE = 8:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 6.769 (s, 1-H₄), 7.056-7.182 (m, 2,3-H₈) ppm.

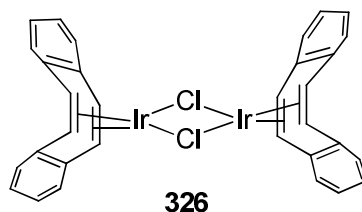
8.7.4 Synthese des Di- μ -chlorobis[(1,2,5,6- η)-1,5-cyclooctadiene]-diiridium-Komplexes [Ir(cod)Cl]₂ **321**



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden 2.14 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) Iridium(III)chlorid-Trihydrat in 51 mL eines EtOH/H₂O = 2:1-Gemisches gelöst und mit 5.71 g (6.47 mL, 52.70 mmol, 8.70 Äq.) Cyclooctadien versetzt. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird anschließend 24 h zum Rückfluss erhitzt, wobei ein Farbumschlag nach orange-rot zu beobachten ist. Während des langsamen Abkühlens im Ölbad auf Raumtemperatur fallen orange-rote Kristalle aus, welche filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen und schließlich im Vakuum getrocknet werden. Es werden 760 mg (4.55 mmol) des orange-kristallinen [Ir(cod)Cl]₂-Komplexes **321** in einer Ausbeute von 75% erhalten. Der Komplex wird im Exikkator über P₂O₅ gelagert. Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[135]

{FG-323, FG-352, FG-402}

8.7.5 Synthese des Di- μ -chlorobis[(1,2,9,10- η)-dibenzo[*a,e*]cyclooctatetraen]-diiridium-Komplexes [Ir(dbcot)Cl]₂ **326**



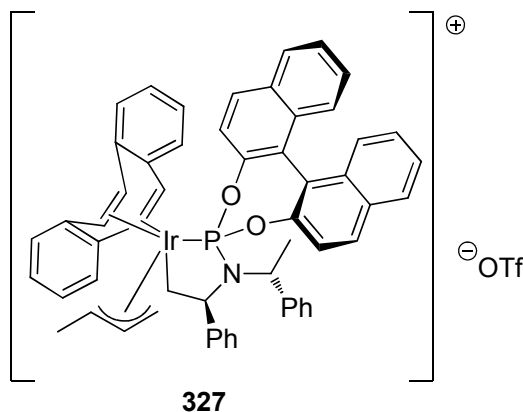
Es werden 400 mg (0.6 mmol, 1.00 Äq) [Ir(cod)Cl]₂ **321** in 9.5 mL abs. DCM gelöst und anschließend 245 mg (1.2 mmol, 2.00 Äq.) Dibenzo[*a,e*]cyclooctatetraen **325**, welches in 10 mL abs. DCM gelöst ist, binnen 15 min hinzuge tropft. Aus der rot-gelben Lösung fallen schließlich gelb-orangene Kristalle aus. Die Suspension wird auf 5 mL eingengt und anschließend 12.5 mL abs. Hexan hinzugegeben. Die Suspension wird filtriert und die Kristalle mit 5 mL DCM und 10 mL Hexan gewaschen. Abschließend werden die Kristalle über P₂O₅ im Exikkator getrocknet, wobei 451 mg (528 μ mol, 88%) **326** erhalten werden.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[140]

{FG-TK-021}

EI-MS m/z (%): 864 (95, $[\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{Ir}_2]^+$), 788 (50, $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{Ir}_2]^+$), 203 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}]^+$).

8.7.6 Synthese des Iridium-Komplexes (*aR,R,R*)-**327**



Unter Schlenkbedingungen werden 300 mg $[\text{Ir}(\text{dbcot})\text{Cl}]_2$ **326** (345 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem und mittels Freeze-Pump-Thaw-Technik entgastem 17 mL THF in einem Schlenkkolben gelöst. Daraufhin werden 375 mg (690 μmol , 2.00 Äq.) des (*aR,R,R*)-konfigurierten Phosphoramidit-Liganden **316**-(*R*) in einer Portion zugegeben und für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wird die Reaktionslösung mit 179 mg (645 μmol , 2.00 Äq.) des Silbertriflats, gefolgt von 181 mg (1.39 mmol, 4.00 Äq.) isomerenreinem *E*-Crotylmethylcarbonat **446**, versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene AgCl wird darauffolgend abfiltriert, der Filterkuchen gründlich mit THF gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der braune feste Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Eluent: DCM/Isopropanol) aufgereinigt und es konnten 221 mg (190 μmol , 56%) des beige-farbenen pulverigen Iridium-Salzes **327** erhalten werden. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[152, 225]

{FG-413}

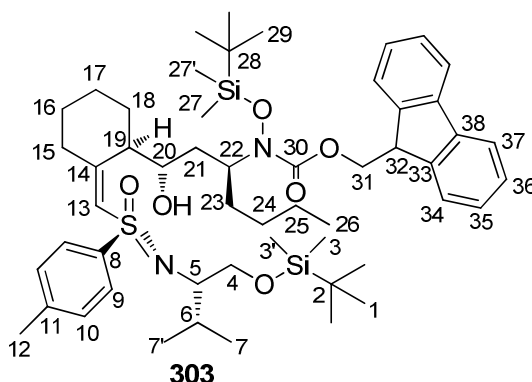
$R_F = 0.25$ (DCM/Isopropanol = 94:6)

8.8 Hydroxyalkylierungsreaktionen zum Aufbau von *cis*-verbrückten 1-Azadecalinderivaten

8.8.1 AAV-v03: Synthesevorschrift zum Aufbau von Vinylsulfoximinen

Unter Schlenkbedingungen werden in einem Schlenkkolben 1.00 Äq. des Alkenylsulfoximins **110** in 4 mL/mmol abs. Toluol gelöst und bei -78°C mit 1.10 Äq. einer 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan tropfenweise versetzt. Nach 40 min Rühren bei gleicher Temperatur werden 1.20 Äq. einer 1 M Lösung von ClTi(OiPr)₃ in Toluol langsam zugetropft, wobei sich die hellgelbe klare Lösung braun verfärbt. Nach weiteren 15 min Rühren bei -78°C wird auf 0°C erwärmt und erneut 40 min gerührt. Daraufhin werden bei 0°C 1.20 Äq. des in abs. Toluol gelösten β -Aminoaldehydderivats (2 mL/mmol) topfenweise in die Reaktionslösung überführt und der Reaktionsfortschritt mittels chromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt. Nach Erreichen des maximalen Umsatzes (60 – 180 min) wird die Reaktionslösung auf 45 mL/mmol einer ges. (NH₄)₂CO₃-Lösung gegossen und bis zur Aufklärung der Phasen lange stark gerührt. Geht der Niederschlag nicht vollständig in Lösung, wird dieser gegebenenfalls filtriert. Nach Phasenseparation wird die wässrige Phase drei- bis fünfmal mit Ether extrahiert und die vereinigten Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Filtrats im Vakuum wird das Rohprodukt einer chromatographischen Aufreinigung unterzogen, wonach die entsprechenden Vinylsulfoximine in Form eines Öls erhalten werden.

8.8.1.1 Synthese des Vinylsulfoximins 303



Der AVV-v03 folgend werden 325 mg (720 μ mol, 1.00 Äq.) des Alkenylsulfoximins **110** mit 274 mg (790 μ mol, 1.10 Äq.) *n*BuLi und 672 mg (870 μ mol, 1.20 Äq.) ClTi(OiPr)₃ umgesetzt und mit 418 mg (870 mmol, 1.20 Äq.) des Aldehyds **287** zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 7:1, 5:1,

3:1) werden 327 mg (350 μ mol) des Vinylsulfoximins **303** in einer Ausbeute von 49% als gelbes Öl erhalten.

{FG-189}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79.1^{\circ} (c = 1.5, \text{DCM})$$

$$R_F = 0.54 (\text{PE/EE} = 5:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.190, -0.170 (s, 3-H₃, 3'-H₃), 0.038, 0.194 (s, 27-H₃, 27'-H₃), 0.747 (s, 1-H₉), 0.882 (m, 26-H₃), 0.890 (d, 7-H₃), 0.907 (d, 7'-H₃), 0.972 (s, 29-H₉), 1.340 (m, 24-H₂), 1.346 (m, 16-H, 17-H₂, 18-H), 1.450 (m, 25-H₂), 1.579 (m, 23-H), 1.697 (m, 18'-H), 1.710 (m, 21-H), 1.742 (m, 23'-H), 1.875 (m, 16-H), 1.965 (m, 6-H), 2.040 (m, 21'-H), 2.107 (m, 15-H), 2.417 (s, 12-H₃), 2.454 (m, 15'-H), 2.811 (ddd, 5-H), 3.230 (dd, 4-H), 3.436 (dd, 4'-H), 3.577 (m, 19-H), 3.798 (m, 20-H), 4.271 (t, 32-H), 4.326 (m, 22-H), 4.414 (dd, 31-H), 4.456 (dd, 31'-H), 4.555 (bs, -OH), 6.420 (d, 13-H), 7.282-7.381 (m, arom-H₆), 7.613-7.788 (m, arom-H₆) ppm.

²J_{4,4'} = 10.1 Hz, ³J_{4,5} = 5.6 Hz, ³J_{4',5} = 8.6 Hz, ³J_{5,6} = 3.1 Hz, ³J_{7,7'} = 6.9 Hz, ³J_{6,7} = 6.9 Hz, ⁴J_{13,19} = 1.6 Hz, ²J_{31,31'} = 10.6 Hz, ³J_{31,32} = 7.3 Hz, ³J_{31',32} = 7.3 Hz.

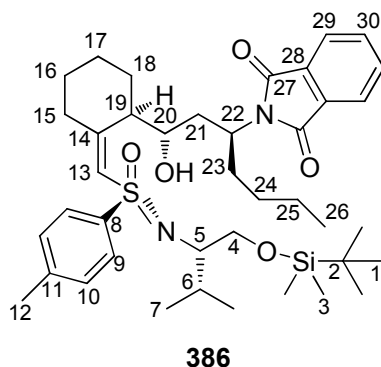
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.25, -5.17 (3-C, 3'-C), -4.01, -3.94 (27-C, 27'-C), 14.46 (26-C), 17.52 (7-C), 18.54 (2-C), 18.78 (28-C), 20.37 (7'-C), 20.55 (25-C), 21.77 (12-C), 23.07 (24-C), 26.20 (1-C), 26.48 (29-C), 27.75 (16-C), 28.13 (18-C), 29.02 (17-C), 29.69 (6-C), 30.72 (23-C), 33.07 (15-C), 40.62 (21-C), 44.65 (19-C), 47.43 (32-C), 60.74 (22-C), 61.75 (5-C), 65.46 (4-C), 67.94 (20-C), 68.21 (31-C), 120.20, 125.63, 127.42, 127.96 (34-C, 35-C, 36-C, 37-C), 128.43 (13-C), 129.07 (9-C), 129.92 (10-C), 138.74 (8-C), 141.62 (38-C), 143.40 (11-C), 144.20 (33-C), 158.83 (14-C), 159.22 (30-C) ppm.

IR (Film): ν = 3247 (m, O-H), 3052 (s, C-H_{sp2}), 2930 (s, C-H_{aliph.}), 2858 (s), 1716 (s, C=O_{Carbam.}), 1651 (w), 1596 (w, C=C_{arom.}), 1471 (s, C-H_{sp2}), 1361 (m, CH₃), 1103 (s), 834 (m), 738 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 785 (1, [C₄₆H₆₅N₂O₅SSi]⁺), 178 (91, [(C₁₄H₁₀)⁺]).

EI-HRMS m/z ($C_{46}H_{65}N_2O_5SSi$): ber.: 785.4383
gef.: 785.4344 ± 0.0039

8.8.1.2 Synthese des Vinylsulfoximins **386**



Der AVV-v03 folgend werden 4.00 g (8.89 mmol, 1.00 Äq.) des Alkenylsulfoximins **110** mit 2.86 g (9.78 mmol, 1.10 Äq.) *n*BuLi und 8.27 mg (10.67 mmol, 1.20 Äq.) ClTi(O*i*Pr)₃ umgesetzt und mit 2.77 g (10.67 mmol, 1.20 Äq.) des Aldehyds **251** zur Reaktion gebracht. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Aufreinigung (Eluent: PE/EE = 5:1) werden 4.73 g (6.67 mmol) des Vinylsulfoximins **386** in einer Ausbeute von 75% als farbloses hoch viskoses Öl erhalten.

{FG-409, FG-420}

$[\alpha]_D^{20} = -81.8^\circ$ ($c = 1.0$, DCM)

$R_F = 0.26$ (PE/EE = 8:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.181 (s, 3-H₃), -0.137 (s, 3'-H₃), 0.762 (s, 1-H₉), 0.835 (m, 7-H₃, 26-H₃), 0.892 (d, 7'-H₃), 1.151-1.282 (m, 24-H₂), 1.235-1.361 (m, 25-H₂), 1.358 (m, 16-H, 17-H, 18-H), 1.496 (m, 17'-H), 1.763 (m, 18'-H), 1.788 (m, 23-H), 1.884 (m, 21-H), 1.908 (m, 6-H), 2.049 (m, 15-H), 2.129 (m, 23'-H), 2.314 (m, 21'-H), 2.400 (s, 12-H₃), 2.432 (m, 15'-H), 2.725 (m, 5-H), 3.167 (dd, 4-H), 3.373 (dd, 4'-H), 3.606 ("d", 19-H), 3.907 ("t", 20-H), 4.599 (m, 22-H), 6.342 (s, 13-H), 7.272 (d, 10-H₂), 7.665 (m, 30-H₂), 7.733 (d, 9-H₂), 7.801 (m, 29-H₂) ppm.

$^2J_{4,4'} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.7$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.6$ Hz, $^3J_{9,10} = 8.2$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.18 (3-C), -5.13 (3'-C), 14.35 (26-C), 17.65 (7'-C), 18.55 (2-C), 20.19 (7-C), 20.61 (17-C), 21.76 (12-C), 22.72 (25-C), 26.23 (1-C), 27.72 (16-C), 28.11 (18-C), 28.99 (24-C), 30.01 (6-C), 31.48 (23-C), 33.00 (15-C), 39.34 (21-C), 45.01 (19-C), 50.33 (22-C), 62.19 (5-C), 65.43 (4-C), 69.37 (20-C), 123.32 (29-C), 128.51 (13-C), 129.16 (9-C), 129.95 (10-C), 132.51 (28-C), 133.87 (30-C), 138.16 (11-C), 143.48 (8-C), 158.14 (14-C), 169.09 (27-C) ppm.

IR (KBr): ν = 2931 (s, C-H_{aliph.}), 2859 (m), 1773 (s, C=O_{Imid}), 1700 (s, C=O_{Imid}), 1541 (m, C=C_{aromat.}), 1467 (m, C-H_{aliph.}), 1372 (m, -CH₃), 1227 (m, -OH), 1102 (m), 1066 (m) cm⁻¹.

ESI-MS m/z (%): 709 (100, [M+H]⁺).

EI-MS m/z (%): 665 (1, [C₃₇H₅₃N₂O₅SSi]⁺), 563 (17, [C₃₃H₄₃N₂O₄S]⁺), 210 (48, C₁₄H₂₆O]⁺), 139 (100, [C₉H₁₆O]⁺).

EI-HRMS m/z (C₃₇H₅₃N₂O₅SSi): ber.: 665.3444
gef.: 665.3437 ± 0.0007

EI-HRMS m/z (C₃₃H₄₃N₂O₄S): ber.: 563.2944
gef.: 563.2933 ± 0.0011

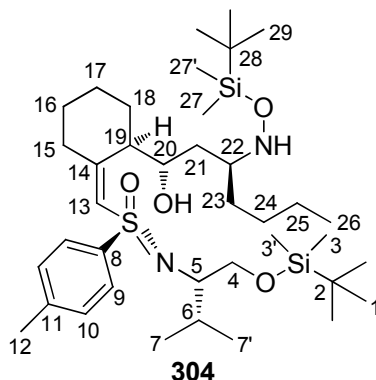
C₄₀H₆₀N₂O₅SSi: (709.07) ber.: C: 67.76 H: 8.53 N: 3.95
gef.: C: 67.99 H: 8.27 N: 4.00

8.8.2 AVV-v04: Basisch induzierte Schutzgruppenabspaltung am Stickstoff der Vinylsulfoximine und einhergehende intramolekulare Aza-Michael-reaktion zu den entsprechenden Azabicyclen

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden 1.00 Äq. des entsprechenden Vinylsulfoximins in 20 mL/mmol eines 1:1 THF/Ethanol-Gemisches gelöst und mit 10.00 Äq. Piperidin oder 9.00 Äq. Hydrazinmonohydrat bei Raumtemperatur versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluss erhitzt und auf 15 mL/mmol ges. Kochsalzlösung gegossen. Nach Phasenseparation wird die

wässrige Phase noch dreimal mit 10 mL/mmol Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Filtrats im Vakuum werden die so erhaltenen Rohprodukte mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt.

8.8.2.1 Fmoc-Abspaltung des Vinylsulfoximins **303**



Der AAV-v04 folgend werden 50 mg (53.68 μmol , 1.00 Äq.) des Vinylsulfoximins **303** mit 53 μl (46 mg, 10.00 Äq.) Piperidin umgesetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung werden 54 mg Rohprodukt erhalten, welche in Abweichung zur AAV-v04 mittels HPLC aufgereinigt werden. Dabei konnten 20 mg (Ausbeute 53%) des Fmoc-entschützten Vinylsulfoximins **304** als farbloses Öl erhalten werden.

{FG-200}

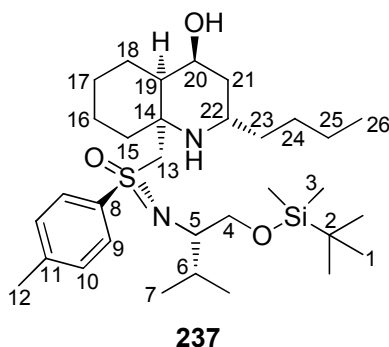
$R_F = 0.21$ (PE/EE/1% $\text{NH}_3 = 5:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = -0.143$ (s, 27- H_3), -0.109 (s, 27'- H_3), 0.093 (s, 3- H_3), 0.100 (s, 3'- H_3), 0.787 (s, 29- H_9), 0.914 (m, 26- H_3), 0.914 (d, 7- H_3), 0.916 (s, 1- H_9), 0.975 (d, 7'- H_3), 1.324 (m, 24- H_2), 1.331 (m, 16- H , 17- H_2 , 18- H), 1.432 (m, 23- H), 1.466 (m, 25- H_2), 1.552 (m, 21- H , 23'- H), 1.682 (m, 21'- H), 1.735 (m, 18'- H), 1.872 (m, 16'- H), 1.968 (dp, 6- H), 2.074 (m, 15- H), 2.423 (s, 12- H_3), 2.448 (m, 15'- H), 2.813 (ddd, 5- H), 3.105 (m, 22- H), 3.259 (dd, 4- H), 3.454 (dd, 4'- H), 3.619 (dd, 19- H), 3.896 (t, 20- H), 6.366 (d, 13- H), 7.298 (m, 10- H), 7.783 (m, 9- H) ppm.

$^2J_{4,4'} = 10.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.8$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.3$ Hz, $^3J_{7,7'} = 7.1$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz, $^4J_{13,19} = 1.6$ Hz, $^3J_{19,20} = 10.2$ Hz, $^3J_{20,21} = 10.2$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = -5.16 (27-C), -5.10 (27'-C), -4.85 (3-C), -4.84 (3'-C), 14.51 (26-C), 17.75 (7-C), 18.44 (2-C), 18.61 (28-C), 20.33 (7'-C), 20.69 (25-C), 21.87 (12-C), 23.39 (24-C), 26.26 (1-C), 26.71 (29-C), 27.91 (17-C), 28.27 (16-C), 28.47 (18-C), 30.09 (6-C), 32.15 (23-C), 33.25 (15-C), 37.98 (21-C), 44.76 (19-C), 61.61 (22-C), 62.00 (5-C), 65.55 (4-C), 70.46 (20-C), 128.17 (13-C), 129.21 (9-C), 129.93 (10-C), 138.57 (8-C), 143.46 (11-C), 158.80 (14-C) ppm.

8.8.2.2 Synthese des Azadecalins **237**



ccDer AAV-v04 folgend werden 3.85 g (5.43 mmol, 1.00 Äq.) des Vinylsulfoximins **386** mit 2.37 mL (2.45 g, 9.00 Äq.) Hydrazinmonohydrat in 40 mL Ethanol umgesetzt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Aufreinigung werden 2.62 g (4.53 mmol, 83%) des Azadecalins **237** als kristalliner weißer Feststoff erhalten.

{FG-404, FG-410, FG-425}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 13.1^\circ \text{ (c = 1.0, DCM)}$$

$$R_F = 0.46 \text{ (PE/EE/1\%NH}_3 = 1:2)$$

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = -0.123 (s, 3- H_3), -0.095 (s, 3'- H_3), 0.801 (s, 1- H_9), 0.870 (d, 7- H_3), 0.906 ("t", 26- H_3), 0.947 (d, 7'- H_3), 1.327 (m, 25- H_2), 1.328 (m, 24- H_2), 1.317 (15-H), 1.405 (m, 21-H), 1.459 (m, 15'-H), 1.478 (m, 18-H), 1.561 (d, -OH), 1.626 (m, 18'-H), 1.707 (m, 21'-H), 1.449, 1.885 (m, 16- H_2 oder 17- H_2 oder 23- H_2), 1.427, 2.323 (m, 16- H_2 oder 17- H_2 oder 23- H_2), 1.689, 1.895 (m, 16- H_2 oder 17- H_2 oder 23- H_2), 1.963 (m, 6-H), 2.239 (m, 19-H), 2.412 (s, 12- H_3), 2.854 (ddd, 5-H), 3.072 (22-H), 3.323 (dd, 4-H),

3.347 (d, 13-H), 3.381 (d, 13'-H), 3.462 (dd, 4'-H), 3.799 (d, -NH), 4.227 (m, 20-H), 7.285 ("d", 9-H₂), 7.807 ("d", 10-H₂) ppm.

$^2J_{4,4'} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.7$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, $^3J_{9,10} = 8.2$ Hz, $^2J_{13,13'} = 14.0$ Hz, $^3J_{OH,20} = 3.6$ Hz, $^3J_{NH,22} = 9.6$ Hz.

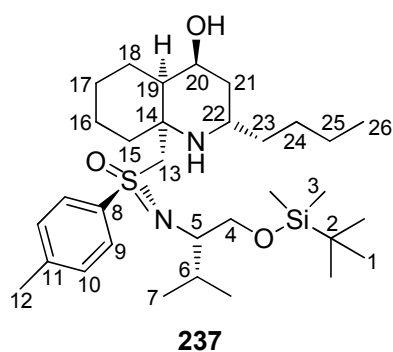
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.15 (3-C), -5.10 (3'-C), 14.40 (26-C), 17.32 (7-C), 18.65 (2-C), 20.17 (7'-C), 21.76 (12-C), 21.94 (16-C od. 17-C od. 23-C), 22.62 (18-C), 23.26 (25-C), 26.29 (1-C), 27.82 (16-C od. 17-C od. 23-C), 28.56 (24-C), 29.95 (6-C), 32.79 (16-C od. 17-C od. 23-C), 37.00 (15-C), 39.80 (19-C), 42.02 (21-C), 43.94 (22-C), 58.26 (14-C), 61.54 (5-C), 63.94 (13-C), 65.51 (4-C), 73.32 (20-C), 129.32 (10-C), 129.88 (9-C), 139.36 (11-C), 143.38 (8-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 354 (1, [C₁₈H₃₂NO₂SSi]⁺), 224 (100, [C₁₄H₂₆NO]⁺), 210 (4, [C₁₃H₂₄NO]⁺).

EI-HRMS m/z (C₃₂H₅₈N₂O₃SSi): ber.: 578.3937
gef.: 578.3908 ± 0.0029

C₃₂H₅₈N₂O₃SSi: (578.97) ber.: C: 66.38 H: 10.10 N: 4.84
gef.: C: 66.23 H: 9.91 N: 4.85

8.8.3 One-Pot-Synthese des Azadecalins 237



In Abweichung zur allgemeinen Arbeitsvorschrift AVV-v03 werden 3.00 g (6.67 mmol, 1.00 Äq.) des Alkenylsulfoximins **110** mit 3.04 g (7.34 mmol, 1.10 Äq.) *n*BuLi und 6.20 g (8.00 mmol, 1.20 Äq.) ClTi(O*i*Pr)₃ umgesetzt und mit 2.08 g (8.00 mmol, 1.20 Äq.) des Aldehyds **251** zur Reaktion gebracht. Nach 3 h Rühren bei 0°C und vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und simultan mit 3 mL (3.01 g, 60.03 mmol, 9.00 Äq.) einer 64%igen Hydrazinlösung und 3 mL Ethanol versetzt. Die trübe

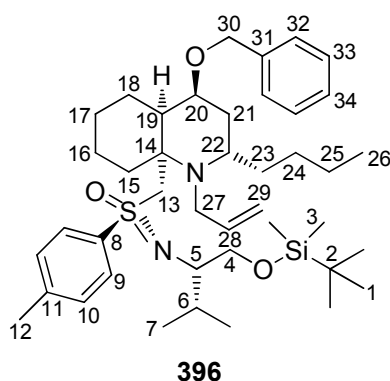
Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und daraufhin im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 60 mL Ether aufgenommen, filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Die so erhaltenen 5.1 g des Rohprodukts werden chromatographisch aufgereinigt, wonach 1.47 g (2.53 mmol, 38%) von **237** als kristalliner weißer Feststoff erhalten werden.

{FG-391}

Analytik s. Kapitel 8.8.2.2.

8.9 Schutzgruppenetablierung am Azadecalin

8.9.1 Synthese des O-Benzyl-,N-Allyl-geschützten Azadecalins 396



Allylierung am Stickstoff.

Unter Schlenkbedingungen werden in einem Rundkolben mit Rückflusskühler 250 mg (430 μ mol, 1.00 Äq.) des Azadecalins **237**, 298 mg (2.16 mmol, 5.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 187 μ l (262 mg, 2.16 mmol, 5.00 Äq.) frisch destilliertes Allylbromid in 3 mL abs. DCM gelöst und 18 h zum Rückfluss erhitzt. Daraufhin wird die Reaktionsmischung auf 3 mL einer ges. Kochsalzlösung gegossen und nach einer Phasenseparierung die wässrige Phase dreimal mit jeweils 2 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, danach filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es werden 290 mg eines klebrigen hellgelben Schaumes erhalten, welcher kernresonanzspektroskopisch untersucht und direkt in der folgenden Benzylierungsreaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

{FG-397, FG-407}

Benzylierung am Sauerstoff.

220 mg des Rohprodukts **394** werden in 3 mL abs. THF gelöst und auf -55°C gekühlt. Zur gelben Lösung werden 284 mg (1.42 mmol, 4.00 Äq.) in 1 mL abs. THF gelöstes KHMDS zugetropft und die nun braune Lösung 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend werden 169 µl (243 mg, 1.42 mmol, 4.00 Äq.) frisch destilliertes Benzylbromid zur Lösung getropft und weitere 30 min bei gleicher Temperatur gerührt, bevor die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 90 min Rühren wird die vollständig umgesetzte Reaktionsmischung mit 2 mL Me₂NEt versetzt, 5 min bei RT gerührt und die Lösung mit 10 mL einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 5 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrierung des Trockenmittels werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 425 mg eines gelben Öls erhalten. Eine chromatographische Aufreinigung (Eluent: PE/EE/1%Me₂NEt = 24:1, 9:1) liefert 55 mg (80 µmol, 22%) **396** in Form eines gelben Öls.

{FG-400}

R_F = 0.30 (PE/EE = 5:1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.166 (s, 3-H₃), -0.140 (s, 3'-H₃), 0.780 (s, 1-H₉), 0.822 (t, 26-H₃), 0.936 (d, 7-H₃), 0.975 (m, 23-H, 16-H), 1.019 (d, 7'-H₃), 1.172 (m, 23'-H), 1.185 (m, 25-H₂), 1.334 (m, 17-H), 1.415 (m, 24-H₂), 1.428 (m, 16'-H), 1.646 (m, 18-H, 21-H), 1.768 (m, 17'-H), 1.791 (m, 18'-H), 2.002 (m, 15-H), 2.006 (m, 21'-H), 2.014 (m, 6-H), 2.195 (m, 15'-H), 2.430 (s, 12-H₃), 2.713 (d, 13-H), 2.847 (dd, 27-H), 2.903 (ddd, 5-H), 2.992 (m, 22-H), 3.286 (dd, 4-H), 3.373 (m, 19-H), 3.404 (m, 27'-H), 3.464 (dd, 4'-H), 3.660 (d, 13'-H), 4.082 (dt, 20-H), 4.525 (d, 30-H), 4.734 (d, 30'-H), 5.026 ("d", 29_c-H), 5.085 ("d", 29_t-H), 5.712 (m, 28-H), 7.283 ("d", 9-H₂, arom-H₅), 7.721 ("d", 10-H₂) ppm.

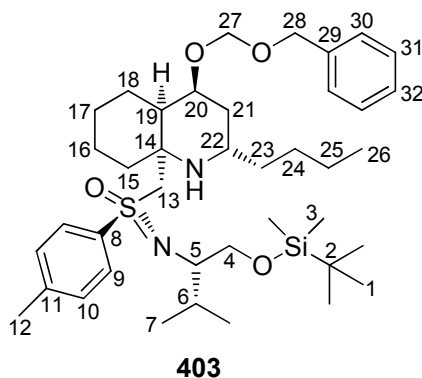
²J_{4,4'} = 9.9 Hz, ³J_{4,5} = 5.6 Hz, ³J_{4',5} = 8.7 Hz, ³J_{5,6} = 2.9 Hz, ³J_{6,7} = 6.9 Hz, ³J_{9,10} = 8.2 Hz, ²J_{13,13'} = 14.1 Hz, ³J_{25,26} = 7.1 Hz, ²J_{27,27'} = 10.0 Hz, ³J_{28,29_c} = 10.0 Hz, ³J_{28,29_t} = 17.0 Hz, ²J_{30,30'} = 12.0 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.14 (3-C), -5.10 (3'-C), 14.42 (26-C), 17.15 (7-C), 18.52 (2-C), 20.59 (7'-C), 20.72 (18-C), 21.38 (24-C), 21.77 (12-C), 23.01 (25-C), 26.21 (17-C), 26.23 (1-C), 29.27 (21-C), 29.83 (6-C), 30.86 (16-C), 31.34 (23-C), 35.63 (15-C), 39.68 (19-C), 46.87 (27-C), 54.92 (22-C), 61.07 (5-C), 61.30 (13-C), 62.74 (14-C),

65.55 (4-C), 69.95 (30-C), 72.30 (20-C), 116.10 (29-C), 127.62 (34-C), 128.01 (32-C), 128.62 (33-C), 128.87 (10-C), 129.89 (9-C), 137.88 (28-C), 139.47 (31-C), 140.76 (11-C), 143.02 (8-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 508 (1, $[\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$), 354 (3, $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{SSi}]^+$), 340 (5, $[\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}]^+$ und $[\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}]^+$), 224 (100, $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}]^+$).

8.9.2 Synthese des O-BOM-geschützten Azadecalins **403**



Unter Schlenkbedingungen werden in einem Rundkolben 2.00 g (3.45 mmol, 1.00 Äq.) des Azadecalins **237** in 30 mL abs. DCM gelöst und mit 4.70 mL (3.57 g, 27.64 mmol, 8.00 Äq.) frisch über KOH destillierte Hünig Base versetzt. Anschließend werden bei 0°C 2.39 mL (2.71 g, 17.27 mmol, 5.00 Äq.) frisch über CaH_2 destilliertes BOMCl binnen 5 min zugetropft und für weitere 15 min gerührt. Die dunkelbraune Reaktionslösung wird 4 d bei Raumtemperatur gerührt und auf 20 mL ges. Kochsalzlösung gegossen. Nach einer Phasenseparation wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum werden 7.2 g eines braunen Rückstandes erhalten, der chromatographisch (Eluent: PE/EE/ Me_2NEt = 8:1) gereinigt wird. Es werden 1.49 g (2.13 mmol, 63%) des Benzylethers **403** in Form eines zähen hellgelben Öls erhalten.

{FG-441, FG-432, FG-406}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0.16^\circ \text{ (c = 1.15, DCM)}$$

$$R_{\text{F}} = 0.37 \text{ (PE/EE/1\%NH}_3 \text{ = 2:1)}$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -0.113 (s, 3-H₃), -0.083 (s, 3'-H₃), 0.812 (s, 1-H₉), 0.855-0.902 (m, 7-H₃, 26-H₃), 0.955 (d, 7'-H₃), 1.233 (m, 21-H), 1.297 (m, 23-H), 1.309 (m, 24-H₂, 25-H₂), 1.396 (m, 15-H), 1.406 (m, 17-H), 1.472 (m, 16-H), 1.481 (m, 23'-H), 1.630 (m, 16'-H), 1.654 (m, 18-H), 1.927 (m, 17'-H, 18'-H), 1.976 (m, 6-H), 2.012 (m, 21'-H), 2.351 (m, 15'-H), 2.390 (m, 19-H), 2.416 (s, 12-H₃), 2.860 (m, 5-H), 3.021 (m, 22-H), 3.335 (dd, 4-H), 3.367 (d, 13-H), 3.432 (d, 13'-H), 3.473 (dd, 4'-H), 3.878 (bs, -NH), 4.090 (m, 20-H), 4.605 (d, 28-H), 4.634 (d, 28'-H), 4.762 (d, 27-H), 4.854 (d, 27'-H), 7.289 ("d", 9-H₂), 7.321-7.366 (m, arom-H₅), 7.851 ("d", 10-H₂) ppm.

$^2J_{4,4'} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.8$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.3$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, $^3J_{9,10} = 8.2$ Hz, $^2J_{13,13'} = 14.0$ Hz, $^2J_{27,27'} = 7.0$ Hz, $^2J_{28,28'} = 11.7$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.17 (3-C), -5.12 (3'-C), 14.37 (26-C), 17.32 (7-C), 18.62 (2-C), 20.14 (7'-C), 21.43 (17-C), 21.74 (12-C), 22.61 (16-C), 23.25 (25-C), 26.26 (1-C), 27.81 (18-C), 28.60 (24-C), 29.90 (6-C), 32.73 (15-C), 36.93 (23-C), 37.35 (21-C), 39.54 (19-C), 44.61 (22-C), 58.45 (14-C), 61.54 (5-C), 63.51 (13-C), 65.46 (4-C), 70.00 (28-C), 79.29 (20-C), 94.12 (27-C), 127.97 (32-C), 128.04 (30-C), 128.76 (31-C), 129.29 (10-C), 129.89 (9-C), 138.25 (29-C), 139.17 (11-C), 143.47 (8-C) ppm.

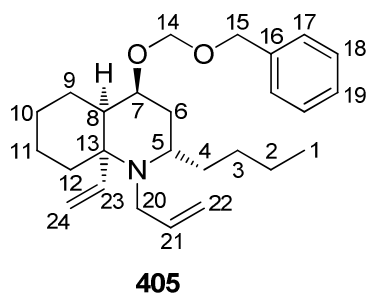
IR (Film): ν = 3414 (w, N-H), 2956 (s, C-H_{aliph.}), 2857 (m), 1582 (w, C=C_{arom.}), 1463 (m, C-H_{aliph.}), 1380 (m, CH₃), 1249 (m, N=S=C), 1101 (s), 1026 (m), 837 (m), 776 (w), 733 (w), cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 642 (1, [C₃₆H₅₈N₂O₄SSi]⁺), 344 (13, [C₂₂H₃₄NO₂]⁺), 224 (100, [C₁₄H₂₆NO]⁺).

EI-HRMS m/z (C₃₆H₅₈N₂O₄SSi): ber.: 642.3886
gef.: 642.3848 ± 0.0038

C₄₀H₆₆N₂O₄SSi: (699.12) ber.: C: 68.72 H: 9.52 N: 4.01
gef.: C: 68.48 H: 9.56 N: 3.83

8.10 Funktionalisierende Desulfurierung zum Azadecalin 405



405

Allylierung des Stickstoffs.

Unter Schlenkbedingungen werden in einem Rundkolben mit Rückflusskühler 730 mg (1.04 mmol, 1.00 Äq.) des Azadecalins **403**, 433 mg (3.13 mmol, 3.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 271 µl (379 mg, 3.13 mmol, 3.00 Äq.) frisch destilliertes Allylbromid in 8 mL abs. DCM gelöst und 5 d zum Rückfluss erhitzt, wobei alle 24 h weitere 90 µl (126 mg, 1.04 µmol, 1.00 Äq.) Allylbromid zugegeben werden. Daraufhin wird die Reaktionsmischung auf 3 mL einer ges. Kochsalzlösung gegossen und nach einer Phasenseparierung die wässrige Phase dreimal mit jeweils 4 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, danach filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es werden 776 mg eines klebrigen hellgelben Schaumes erhalten, welcher kernresonanzspektroskopisch untersucht und direkt in der folgenden Desulfurierungsreaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

{FG-433, FG-425}

Funktionalisierende Desulfurierung.

Unter Schlenkbedingungen werden in einer Inversapparatur im Reaktionskolben 5.88 g (6.09 mmol, 15.00 Äq.) einer 1.04 mmol/g etherischen Lösung von 2-*iso*-Propylmagnesiumiodid **439** in 40 mL abs. THF gelöst und bei -78°C mit 490 µl (1.631 g, 6.09 mmol, 15.00 Äq.) frisch destilliertes Diiodmethan (in 2 mL abs. THF gelöst) tropfenweise versetzt und 20 min gerührt. Im Vorlagenkolben werden 300 mg der Rohmischung des Allylamins **404** in 2 mL abs. THF gelöst und mit 237 mg (490 µmol, 1.20 Äq.) *n*BuLi bei -78°C tropfenweise versetzt. Die gelbe Lösung wird 15 min gerührt und anschließend bei gleicher Temperatur in die Reaktionslösung überführt. Nach 6 h Rühren bei -78°C wird die Reaktionslösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionslösung auf 10 mL einer ges. Natriumcarbonatlösung gegossen. Nach einer Phasenseparation wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 mL Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird filtriert

und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus einer chromatographische Aufreinigung (Eluent: PE/EE/Me₂NEt = 24:1) werden 67 mg (170 μ mol, 42%) des Diens **405** als gelbes Öl erhalten.

{FG-447, FG-446, FG-452}

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 62.0^{\circ} \text{ (c = 1.0, DCM)}$$

$$R_{\text{F}} = 0.57 \text{ (PE/EE/1\%NH}_3 = 5:1)$$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.865 (t, 1-H₃), 0.966 (m, 10-H), 0.982 (m, 12-H), 1.193 (m, 10'-H), 1.226 (m, 3-H), 1.231 (4-H), 1.275 (2-H₂), 1.359, (m, 11-H), 1.427 (m, 11'-H), 1.556 (4'-H), 1.638 (m, 9-H), 1.666 (m, 6-H), 1.793 (m, 3'-H), 1.893 (m, 6'-H), 1.907 (m, 9'-H), 2.069 (m, 12'-H), 2.115 (m, 8-H), 2.990 (m, 5-H), 3.088 (dd, 20-H), 3.395 (m, 20'-H), 4.250 (dt, 7-H), 4.624 (s, 15-H₂), 4.795 (d, 14-H), 4.809 (d, 14'-H), 4.931 (dd, 24c-H), 4.999 (dd, 24t-H), 5.040 (m, 22c-H), 5.166 (m, 22t-H), 5.797 (dddd, 21-H), 6.040 (dd, 23-H), 7.267-7.358 (m, arom-H₅) ppm.

³J_{1,2} = 7.2 Hz, ²J_{14,14'} = 13.7 Hz, ²J_{20,20'} = 14.5 Hz, ³J_{20,21} = 4.2 Hz, ³J_{20,21'} = 8.2 Hz, ³J_{21,22c} = 10.1 Hz, ³J_{21,22t} = 17.2 Hz, ³J_{23,24c} = 11.3 Hz, ³J_{23,24t} = 18.0 Hz, ²J_{24c,24t} = 0.8 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 14.54 (1-C), 20.88 (6-C), 21.59 (11-C), 23.26 (2-C), 26.35 (3-C), 28.29 (4-C), 29.29 (9-C), 31.09 (10-C), 38.88 (12-C), 42.13 (8-C), 47.11 (20-C), 55.64 (5-C), 60.28 (13-C), 69.79 (15-C), 70.98 (7-C), 93.27 (14-C), 110.56 (24-C), 115.50 (22-C), 127.95 (19-C), 128.23, 128.76 (17-C, 18-C), 138.47 (16-C), 138.84 (21-C), 145.65 (23-C) ppm.

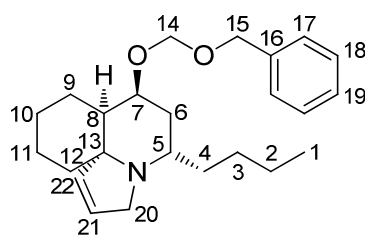
IR (Film): ν = 3073 (m, C-H_{sp2}), 2928 (s, C-H_{aliph.}), 2854 (m), 1640 (m, C=C_{sp2}), 1497 (m), 1454 (m, C-H_{aliph.}), 1378 (m, CH₃), 1257 (m), 1207 (m), 1163 (m), 1103 (m), 1041 (s), 913 (m, RCH=CH₂), 732 (m), 696 (m) cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 397 (1, [M]⁺), 340 (100, [C₂₂H₃₀NO₂]⁺), 260 (12, [C₁₈H₃₀N]⁺), 232 (1, [C₁₄H₁₈NO₂]⁺), 91 (40, [C₇H₇]⁺).

EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{39}NO_2$): ber.: 397.2981
gef.: 397.3021 ± 0.004

$C_{26}H_{39}NO_2$: (397.59) ber.: C: 78.54 H: 9.89 N: 3.52
gef.: C: 77.85 H: 9.97 N: 3.32

8.11 Ringschlussmetathese zum Tricyclus 418



418

In Anlehnung an *H. Plenio*^[196] werden unter Schlenkbedingungen 50 mg (130 μ mol, 1.00 Äq.) des Diens **405** in 6 mL abs. und entgastem Toluol gelöst und auf 80°C erhitzt. Anschließend wird bei dieser Temperatur 1.09 mg (1.26 μ mol, 0.01 Äq.) des Ruthenium-Komplexes **K V** in einer Portion zugegeben und der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 20 h werden weitere 3.26 mg (3.78 μ mol, 0.03 Äq.) Katalysator **K V** nachgegeben und insgesamt 44 h auf 80°C bis zum vollständigem Umsatz erhitzt. Daraufhin wird die Reaktionslösung abgekühlt und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der dunkelbraune Rückstand wird flashchromatographisch aufgereinigt (Eluent: PE/EE/Me₂NEt(1%) = 24:1, 14:1), wobei 38 mg (100 μ mol) des gewünschten Tricyclus **418** in leicht verunreinigter Form erhalten werden.

$R_F = 0.52$ (PE/EE/1%NH₃ = 1:1)

¹H-NMR (500 MHz, Toluol-d₈, 370 K): δ = 0.650 (t, 1-H₃), 0.965-1.419 (m), 1.526 (m, H₂), 1.756 (m, H₂), 2.053 (dt, 8-H), 3.173-3.299 (m, 5-H, 20-H₂), 3.555 (q, 7-H), 4.262 (d, 15-H), 4.314 (d, 15'-H), 4.363 (d, 14-H), 4.436 (d, 14'-H), 5.380 ("d", 21-H), 5.888 (dt, 22-H), 6.734-7.063 (m, arom-H₅) ppm.

$^3J_{1,2} = 7.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 13.0$ Hz, $^3J_{7,8} = 3.3$ Hz, $^2J_{14,14'} = 6.6$ Hz, $^2J_{15,15'} = 12.3$ Hz, $^3J_{21,22} = 6.2$ Hz, $^4J_{20,22} = 2.1$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 14.40 (1-C), 21.19, 22.56, 22.70, 23.32, 28.14, 28.63, 28.72, 40.24 (2-C, 3-C, 4-C, 6-C, 9-C, 10-C, 11-C, 12-C), 42.46 (8-C), 50.27 (20-C), 55.29 (5-C), 70.03 (15-C), 77.30 (7-C), 78.61 (13-C), 94.17 (14-C), 125.62 (21-C), 127.75 (19-C), 128.03 (17-C), 128.77 (18-C), 137.48 (22-C), 138.26 (16-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 369 (9, $[\text{M}]^+$), 278 (9, $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2]^+$), 248 (9, $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}]^+$), 232 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}]^+$), 91 (52, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$): ber.: 369.2668
 gef.: 369.2684 ± 0.0016

9 Anhang

9.1 Kristallstrukturdaten

9.1.1 (2*R*,5*R*)-5-Benzyl-2-*tert*-butyl-3-methylimidazolidin-4-on 261b

9.1.1.1 Strukturdaten

Summenformel	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O
Molekulargewicht	246.35 g mol ⁻¹
Kristallgröße	0.50 x 0.13 x 0.13 mm ³ , farblose Nadeln
Raumgruppe	P 21 21 21, orthorhombisch
Gitterkonstanten	a = 6.1233(6) Å α = 90.00 b = 10.9163(9) Å β = 90.00 c = 21.224(1) Å γ = 90.00 V = 1418.69(19) Å ³ Z = 4 F(000) = 536
Temperatur	299 (2) K
Dichte	1.153 g cm ⁻¹
_diffn_ambient_temperature	299(2)
_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuK\alpha
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	'Enraf-Nonius CAD-4'
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	1.0
_diffn_reflns_number	4498
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0208
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0266
_diffn_reflns_limit_h_min	-7
_diffn_reflns_limit_h_max	0
_diffn_reflns_limit_k_min	-13
_diffn_reflns_limit_k_max	6
_diffn_reflns_limit_l_min	-25
_diffn_reflns_limit_l_max	25

_diffn_refl_theta_min	4.17
_diffn_refl_theta_max	66.92
_reflns_number_total	2524
_reflns_number_gt	2202
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[$s^2(F_o^2)+(0.0693P)^2+0.0919P$] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ '
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.036(2)
_refine_ls_extinction_expression	' $F_c^* = kFc[1+0.001xFc^2/l^3/\sin(2q)]^{-1/4}$ '
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	-0.6(4)
_refine_ls_number_reflns	2524
_refine_ls_number_parameters	171
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.0541
_refine_ls_R_factor_gt	0.0457
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1203
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1148
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.108
_refine_ls_restrained_S_all	1.108
_refine_ls_shift/su_max	0.013
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

9.1.1.2 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.1700(3)	0.09442(16)	0.43034(9)	0.0882(6)
N1	0.5023(3)	0.12024(14)	0.38261(7)	0.0547(4)
N2	0.5152(3)	0.32836(15)	0.37492(9)	0.0645(5)
H2N	0.512(4)	0.3808(19)	0.3461(9)	0.077
C1	0.2931(3)	0.29426(19)	0.39472(9)	0.0547(5)
H1	0.1914	0.3100	0.3600	0.066
C2	0.3092(4)	0.15894(19)	0.40539(9)	0.0584(5)

C3	0.6313(3)	0.21945(18)	0.35455(8)	0.0525(4)
H3	0.7752	0.2196	0.3747	0.063
C4	0.2184(3)	0.3644(2)	0.45249(9)	0.0619(5)
H4A	0.0809	0.3303	0.4670	0.074
H4B	0.3249	0.3533	0.4858	0.074
C5	0.1892(3)	0.49832(18)	0.44072(8)	0.0526(5)
C6	-0.0042(4)	0.5442(2)	0.41439(11)	0.0685(6)
H6	-0.1178	0.4908	0.4048	0.082
C7	-0.0278(4)	0.6675(2)	0.40267(11)	0.0762(7)
H7	-0.1569	0.6965	0.3851	0.091
C8	0.1373(5)	0.7478(2)	0.41672(10)	0.0718(6)
H8	0.1207	0.8310	0.4087	0.086
C9	0.3269(4)	0.7043(2)	0.44266(10)	0.0672(5)
H9	0.4396	0.7582	0.4523	0.081
C10	0.3515(3)	0.58194(19)	0.45448(9)	0.0604(5)
H10	0.4811	0.5543	0.4723	0.072
C11	0.5825(5)	-0.00233(19)	0.39323(11)	0.0740(6)
H11A	0.5197	-0.0344	0.4312	0.089
H11B	0.7386	-0.0005	0.3972	0.089
H11C	0.5426	-0.0536	0.3583	0.089
C12	0.6659(3)	0.2108(2)	0.28277(9)	0.0562(5)
C13	0.8041(5)	0.0982(2)	0.26686(13)	0.0856(8)
H13A	0.9326	0.0975	0.2928	0.103
H13B	0.8460	0.1011	0.2233	0.103
H13C	0.7205	0.0253	0.2745	0.103
C14	0.7889(4)	0.3245(2)	0.26179(11)	0.0732(6)
H14A	0.7016	0.3958	0.2700	0.088
H14B	0.8189	0.3192	0.2175	0.088
H14C	0.9238	0.3304	0.2846	0.088
C15	0.4486(4)	0.2035(3)	0.24807(11)	0.0814(7)
H15A	0.3677	0.1339	0.2630	0.098
H15B	0.4748	0.1950	0.2037	0.098
H15C	0.3663	0.2768	0.2557	0.098

9.1.1.3 Bindungslängen (Å)

O1-C2	1.226(2)	C4-H4A	0.9700
N1-C2	1.345(3)	C4-H4B	0.9700
N1-C11	1.443(3)	C5-C10	1.381(3)
N1-C3	1.467(2)	C5-C6	1.402(3)
N2-C3	1.451(2)	C6-C7	1.376(3)
N2-C1	1.471(2)	C6-H6	0.9300
N2-H2N	0.839(16)	C7-C8	1.371(4)
C1-C2	1.498(3)	C7-H7	0.9300
C1-C4	1.516(3)	C8-C9	1.370(4)
C1-H1	0.9800	C8-H8	0.9300
C3-C12	1.541(3)	C9-C10	1.367(3)
C3-H3	0.9800	C9-H9	0.9300
C4-C5	1.494(3)	C10-H10	0.9300

C11-H11A	0.9600	C13-H13C	0.9600
C11-H11B	0.9600	C14-H14A	0.9600
C11-H11C	0.9600	C14-H14B	0.9600
C12-C14	1.519(3)	C14-H14C	0.9600
C12-C15	1.523(3)	C15-H15A	0.9600
C12-C13	1.530(3)	C15-H15B	0.9600
C13-H13A	0.9600	C15-H15C	0.9600
C13-H13B	0.9600		

9.1.1.4 Bindungswinkel (deg)

C2-N1-C11	122.29(17)	C7-C8-H8	120.3
C2-N1-C3	112.79(16)	C10-C9-C8	120.4(2)
C11-N1-C3	124.38(17)	C10-C9-H9	119.8
C3-N2-C1	109.31(15)	C8-C9-H9	119.8
C3-N2-H2N	110.7(17)	C9-C10-C5	121.9(2)
C1-N2-H2N	111.0(19)	C9-C10-H10	119.1
N2-C1-C2	103.40(17)	C5-C10-H10	119.1
N2-C1-C4	112.46(17)	N1-C11-H11A	109.5
C2-C1-C4	113.31(16)	N1-C11-H11B	109.5
N2-C1-H1	109.2	H11A-C11-H11B	109.5
C2-C1-H1	109.2	N1-C11-H11C	109.5
C4-C1-H1	109.2	H11A-C11-H11C	109.5
O1-C2-N1	125.9(2)	H11B-C11-H11C	109.5
O1-C2-C1	125.9(2)	C14-C12-C15	109.53(19)
N1-C2-C1	108.26(16)	C14-C12-C13	108.52(18)
N2-C3-N1	102.72(14)	C15-C12-C13	109.5(2)
N2-C3-C12	114.34(17)	C14-C12-C3	107.94(17)
N1-C3-C12	115.49(16)	C15-C12-C3	111.16(16)
N2-C3-H3	108.0	C13-C12-C3	110.09(17)
N1-C3-H3	108.0	C12-C13-H13A	109.5
C12-C3-H3	108.0	C12-C13-H13B	109.5
C5-C4-C1	113.27(16)	H13A-C13-H13B	109.5
C5-C4-H4A	108.9	C12-C13-H13C	109.5
C1-C4-H4A	108.9	H13A-C13-H13C	109.5
C5-C4-H4B	108.9	H13B-C13-H13C	109.5
C1-C4-H4B	108.9	C12-C14-H14A	109.5
H4A-C4-H4B	107.7	C12-C14-H14B	109.5
C10-C5-C6	117.12(19)	H14A-C14-H14B	109.5
C10-C5-C4	121.71(19)	C12-C14-H14C	109.5
C6-C5-C4	121.17(19)	H14A-C14-H14C	109.5
C7-C6-C5	120.7(2)	H14B-C14-H14C	109.5
C7-C6-H6	119.7	C12-C15-H15A	109.5
C5-C6-H6	119.7	C12-C15-H15B	109.5
C8-C7-C6	120.6(2)	H15A-C15-H15B	109.5
C8-C7-H7	119.7	C12-C15-H15C	109.5
C6-C7-H7	119.7	H15A-C15-H15C	109.5
C9-C8-C7	119.4(2)	H15B-C15-H15C	109.5
C9-C8-H8	120.3		

9.1.1.5 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O1	0.0714(11)	0.0764(10)	0.1169(13)	0.0046(9)	0.0307(10)	-0.0256(9)
N1	0.0460(9)	0.0544(9)	0.0636(8)	0.0039(7)	-0.0009(7)	-0.0053(7)
N2	0.0510(10)	0.0555(10)	0.0870(12)	0.0005(8)	0.0232(9)	-0.0103(8)
C1	0.0381(9)	0.0646(11)	0.0614(10)	0.0015(9)	0.0034(8)	-0.0083(9)
C2	0.0458(10)	0.0629(12)	0.0666(11)	-0.0005(9)	0.0035(9)	-0.0172(9)
C3	0.0345(9)	0.0589(10)	0.0640(10)	-0.0019(8)	-0.0021(7)	-0.0080(8)
C4	0.0522(11)	0.0707(13)	0.0627(10)	0.0011(9)	0.0117(9)	-0.0056(10)
C5	0.0401(9)	0.0690(11)	0.0488(8)	-0.0053(8)	0.0089(8)	-0.0031(10)
C6	0.0397(10)	0.0902(16)	0.0757(12)	-0.0133(11)	-0.0007(9)	-0.0007(11)
C7	0.0569(13)	0.0967(18)	0.0751(13)	-0.0079(12)	-0.0059(11)	0.0242(13)
C8	0.0799(16)	0.0721(14)	0.0634(11)	0.0012(10)	0.0084(11)	0.0133(12)
C9	0.0615(12)	0.0705(13)	0.0697(12)	0.0028(10)	0.0020(10)	-0.0073(12)
C10	0.0455(10)	0.0737(13)	0.0621(10)	0.0026(9)	-0.0012(9)	-0.0045(9)
C11	0.0831(16)	0.0612(12)	0.0775(13)	0.0094(10)	-0.0025(12)	0.0009(12)
C12	0.0379(9)	0.0684(12)	0.0623(10)	-0.0008(9)	-0.0001(8)	-0.0051(10)
C13	0.0815(17)	0.0872(18)	0.0880(15)	-0.0021(13)	0.0268(14)	0.0156(15)
C14	0.0563(13)	0.0883(17)	0.0749(12)	0.0112(12)	0.0076(11)	-0.0100(12)
C15	0.0518(13)	0.123(2)	0.0694(13)	0.0015(13)	-0.0117(10)	-0.0148(14)

9.1.1.6 Torsionswinkel

C3-N2-C1-C2	18.2(2)	C2-C1-C4-C5	-176.47(17)
C3-N2-C1-C4	140.83(19)	C1-C4-C5-C10	-95.9(2)
C11-N1-C2-O1	-9.2(3)	C1-C4-C5-C6	83.3(2)
C3-N1-C2-O1	179.0(2)	C10-C5-C6-C7	0.5(3)
C11-N1-C2-C1	171.13(18)	C4-C5-C6-C7	-178.8(2)
C3-N1-C2-C1	-0.7(2)	C5-C6-C7-C8	-0.2(3)
N2-C1-C2-O1	169.7(2)	C6-C7-C8-C9	0.0(3)
C4-C1-C2-O1	47.7(3)	C7-C8-C9-C10	0.0(3)
N2-C1-C2-N1	-10.6(2)	C8-C9-C10-C5	0.3(3)
C4-C1-C2-N1	-132.60(18)	C6-C5-C10-C9	-0.5(3)
C1-N2-C3-N1	-18.4(2)	C4-C5-C10-C9	178.73(19)
C1-N2-C3-C12	107.45(18)	N2-C3-C12-C14	57.4(2)
C2-N1-C3-N2	11.9(2)	N1-C3-C12-C14	176.35(17)
C11-N1-C3-N2	-159.80(19)	N2-C3-C12-C15	-62.7(2)
C2-N1-C3-C12	-113.27(19)	N1-C3-C12-C15	56.2(2)
C11-N1-C3-C12	75.1(2)	N2-C3-C12-C13	175.73(18)
N2-C1-C4-C5	66.7(2)	N1-C3-C12-C13	-65.4(2)

9.1.2 Azadecalin 237

9.1.2.1 Strukturdaten

Summenformel	C ₃₂ H ₅₇ N ₂ O ₃ SSi	
Molekulargewicht	577.95 g mol ⁻¹	
Kristallgröße	0.40 x 0.14 x 0.04 mm ³ , farblose Nadeln	
Raumgruppe	P 21, monoklin	
Gitterkonstanten	a = 11.714(2) Å	α = 90.00
	b = 11.891(2) Å	β = 111.36(2)
	c = 13.724(3) Å	γ = 90.00
	V = 1780.3(6) Å ³	
	Z = 2	F(000) = 634
Temperatur	293 (2) K	
Dichte	1.078 g cm ⁻¹	
_diffn_ambient_temperature	293(2)	
_diffn_radiation_wavelength	0.71073	
_diffn_radiation_type	MoK\alpha	
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'	
_diffn_radiation_monochromator	graphite	
_diffn_measurement_device_type	Oxford Diffraction Xcalibur (TM) Single Crystal X-ray Diffractometer with Sapphire CCD Detector.	
_diffn_measurement_method	Rotation method data acquisition using omega scans.	
_diffn_detector_area_resol_mean	?	
_diffn_standards_number	?	
_diffn_standards_interval_count	?	
_diffn_standards_interval_time	?	
_diffn_standards_decay_%	0	
_diffn_reflns_number	6647	
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0371	
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0680	
_diffn_reflns_limit_h_min	-14	
_diffn_reflns_limit_h_max	6	
_diffn_reflns_limit_k_min	-14	
_diffn_reflns_limit_k_max	10	
_diffn_reflns_limit_l_min	-16	
_diffn_reflns_limit_l_max	16	
_diffn_reflns_theta_min	2.61	
_diffn_reflns_theta_max	25.68	
_reflns_number_total	4837	
_reflns_number_gt	3416	
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)	

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based

on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0000P)^2^ + 5.2276P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881, 1278 Friedel pairs'
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.0(2)
_refine_ls_number_reflns	4837
_refine_ls_number_parameters	364
_refine_ls_number_restraints	39
_refine_ls_R_factor_all	0.1675
_refine_ls_R_factor_gt	0.1155
_refine_ls_wR_factor_ref	0.2132
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1912
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.350
_refine_ls_restrained_S_all	1.360
_refine_ls_shift/su_max	0.000
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

9.1.2.2 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ai}$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
S1	-14039(19)	0.9645(2)	0.21407(18)	0.0406(6)
Si1	0.3550(3)	1.1259(4)	0.4942(3)	0.0788(11)
O1	-0.2378(6)	0.9055(7)	0.2352(6)	0.062(2)
O2	-0.0731(7)	0.6149(6)	-0.0362(6)	0.062(2)
H2O	-0.053(10)	0.549(3)	-0.041(9)	0.074
O3	0.2775(7)	1.0072(7)	0.4812(6)	0.078(3)
N1	0.0229(6)	0.8858(6)	0.0730(6)	0.039(2)
N2	-0.0053(6)	0.9348(6)	0.2696(6)	0.046(2)
C1	-0.1681(9)	1.1107(9)	0.2276(7)	0.046(3)
C2	-0.2682(10)	1.1466(10)	0.2487(8)	0.064(3)
H2	-0.3238	1.0948	0.2565	0.077
C3	-0.2852(12)	1.2592(13)	0.2580(9)	0.081(4)
H3	-0.3536	1.2829	0.2717	0.098
C4	-0.2060(13)	1.3382(12)	0.2480(9)	0.074(4)
C5	-0.1032(13)	1.3014(11)	0.2284(8)	0.076(4)

H5	-0.0467	1.3535	0.2226	0.092
C6	-0.0850(10)	1.1882(8)	0.2177(7)	0.051(3)
H6	-0.0169	1.1641	0.2038	0.061
C7	-0.2255(13)	1.4635(13)	0.2579(10)	0.108(5)
H7A	-0.2535	1.4762	0.3145	0.129
H7B	-0.2856	1.4907	0.1939	0.129
H7C	-0.1495	1.5026	0.2714	0.129
C8	-0.1684(7)	0.9535(9)	0.0771(6)	0.037(2)
H8A	-0.2564	0.9484	0.0406	0.044
H8B	-0.1420	1.0234	0.0556	0.044
C9	-0.1088(8)	0.8558(8)	0.0373(7)	0.038(2)
C10	-0.1676(9)	0.8584(8)	-0.0845(7)	0.049(3)
H10A	-0.1571	0.9330	-0.1087	0.059
H10B	-0.1244	0.8057	-0.1126	0.059
C11	-0.3023(10)	0.8294(10)	-0.1269(8)	0.061(3)
H11A	-0.3320	0.8283	-0.2027	0.073
H11B	-0.3475	0.8867	-0.1057	0.073
C12	-0.3255(10)	0.7146(10)	-0.0870(9)	0.069(4)
H12A	-0.4132	0.7022	-0.1093	0.083
H12B	-0.2916	0.6562	-0.1177	0.083
C13	-0.2690(8)	0.7062(9)	0.0307(8)	0.056(3)
H13A	-0.2766	0.6292	0.0510	0.068
H13B	-0.3153	0.7535	0.0606	0.068
C14	-0.1327(7)	0.7408(8)	0.0781(7)	0.039(2)
H14	-0.1144	0.7511	0.1531	0.046
C15	-0.0446(8)	0.6481(8)	0.0697(8)	0.049(3)
H15A	-0.0525	0.5827	0.1101	0.059
C16	0.0897(9)	0.6913(9)	0.1159(8)	0.053(3)
H16A	0.1118	0.7077	0.1897	0.064
H16B	0.1448	0.6338	0.1088	0.064
C17	0.1019(8)	0.7940(9)	0.0600(9)	0.051(3)
H17	0.0771	0.7766	-0.0147	0.062
C18	0.2348(10)	0.8416(10)	0.0999(11)	0.073(4)
H18A	0.2343	0.9131	0.0657	0.088
H18B	0.2603	0.8559	0.1744	0.088
C19	0.3277(11)	0.7656(13)	0.0812(12)	0.100(5)
H19A	0.3350	0.6972	0.1216	0.120
H19B	0.2982	0.7448	0.0078	0.120
C20	0.4519(11)	0.8182(15)	0.1099(13)	0.118(6)
H20A	0.5110	0.7597	0.1133	0.141
H20B	0.4748	0.8509	0.1792	0.141
C21	0.4595(13)	0.9080(15)	0.0348(13)	0.123(6)
H21A	0.4035	0.9677	0.0327	0.148
H21B	0.4385	0.8762	-0.0338	0.148
H21C	0.5415	0.9373	0.0578	0.148
C22	0.0651(7)	0.9631(9)	0.3783(7)	0.046(2)
H22	0.0442	1.0402	0.3907	0.055
C23	0.1954(8)	0.9624(11)	0.3832(8)	0.065(3)
H23A	0.2194	0.8860	0.3749	0.078
H23B	0.2013	1.0071	0.3261	0.078
C24	0.3660(14)	1.1906(13)	0.6224(10)	0.123(6)

H24A	0.2852	1.2014	0.6232	0.147
H24B	0.4070	1.2619	0.6307	0.147
H24C	0.4116	1.1416	0.6787	0.147
C25	0.2721(13)	1.2230(13)	0.3884(11)	0.115(6)
H25A	0.1954	1.2430	0.3941	0.138
H25B	0.2572	1.1873	0.3221	0.138
H25C	0.3204	1.2895	0.3935	0.138
C26	0.5086(16)	1.0930(14)	0.4946(17)	0.128(6)
C27	0.5735(17)	1.0255(18)	0.5991(16)	0.176(9)
H27A	0.6546	1.0546	0.6342	0.211
H27B	0.5784	0.9474	0.5831	0.211
H27C	0.5270	1.0332	0.6437	0.211
C28	0.4934(17)	1.0295(18)	0.3901(15)	0.162(8)
H28A	0.4396	0.9663	0.3819	0.194
H28B	0.5720	1.0035	0.3926	0.194
H28C	0.4593	1.0798	0.3320	0.194
C29	0.5809(16)	1.2041(18)	0.5012(16)	0.174(9)
H29A	0.6590	1.1875	0.4967	0.209
H29B	0.5930	1.2408	0.5666	0.209
H29C	0.5353	1.2527	0.4445	0.209
C30	0.0464(11)	0.8875(11)	0.4607(9)	0.074(4)
H30	0.1197	0.8947	0.5243	0.089
C31	-0.0644(12)	0.9265(14)	0.4883(10)	0.108(6)
H31A	-0.1392	0.9077	0.4320	0.130
H31B	-0.0603	1.0065	0.4989	0.130
H31C	-0.0623	0.8896	0.5512	0.130
C32	0.0340(14)	0.7658(13)	0.4307(11)	0.118(6)
H32A	0.1011	0.7440	0.4103	0.141
H32B	-0.0419	0.7542	0.3732	0.141
H32C	0.0350	0.7212	0.4893	0.141

9.1.2.3 Bindungslängen (Å)

S1-O1	1.456(7)	C2-H2	0.9300
S1-N2	1.527(7)	C3-C4	1.361(18)
S1-C1	1.791(11)	C3-H3	0.9300
S1-C8	1.791(8)	C4-C5	1.396(17)
Si1-O3	1.652(8)	C4-C7	1.521(18)
Si1-C25	1.832(14)	C5-C6	1.379(14)
Si1-C26	1.839(18)	C5-H5	0.9300
Si1-C24	1.882(14)	C6-H6	0.9300
O2-C15	1.423(12)	C7-H7A	0.9600
O2-H2O	0.82(2)	C7-H7B	0.9600
O3-C23	1.441(11)	C7-H7C	0.9600
N1-C17	1.483(12)	C8-C9	1.553(12)
N1-C9	1.483(10)	C8-H8A	0.9700
N2-C22	1.457(11)	C8-H8B	0.9700
C1-C2	1.374(12)	C9-C14	1.541(12)
C1-C6	1.383(14)	C9-C10	1.559(12)
C2-C3	1.367(16)	C10-C11	1.509(13)

C10-H10A	0.9700	C22-C23	1.503(12)
C10-H10B	0.9700	C22-C30	1.521(14)
C11-C12	1.531(15)	C22-H22	0.9800
C11-H11A	0.9700	C23-H23A	0.9700
C11-H11B	0.9700	C23-H23B	0.9700
C12-C13	1.509(14)	C24-H24A	0.9600
C12-H12A	0.9700	C24-H24B	0.9600
C12-H12B	0.9700	C24-H24C	0.9600
C13-C14	1.545(11)	C25-H25A	0.9600
C13-H13A	0.9700	C25-H25B	0.9600
C13-H13B	0.9700	C25-H25C	0.9600
C14-C15	1.542(13)	C26-C29	1.55(2)
C14-H14	0.9800	C26-C28	1.57(2)
C15-C16	1.554(13)	C26-C27	1.58(2)
C15-H15A	0.9800	C27-H27A	0.9600
C16-C17	1.476(13)	C27-H27B	0.9600
C16-H16A	0.9700	C27-H27C	0.9600
C16-H16B	0.9700	C28-H28A	0.9600
C17-C18	1.557(14)	C28-H28B	0.9600
C17-H17	0.9800	C28-H28C	0.9600
C18-C19	1.507(15)	C29-H29A	0.9600
C18-H18A	0.9700	C29-H29B	0.9600
C18-H18B	0.9700	C29-H29C	0.9600
C19-C20	1.499(17)	C30-C32	1.497(18)
C19-H19A	0.9700	C30-C31	1.550(17)
C19-H19B	0.9700	C30-H30	0.9800
C20-C21	1.510(18)	C31-H31A	0.9600
C20-H20A	0.9700	C31-H31B	0.9600
C20-H20B	0.9700	C31-H31C	0.9600
C21-H21A	0.9600	C32-H32A	0.9600
C21-H21B	0.9600	C32-H32B	0.9600
C21-H21C	0.9600	C32-H32C	0.9600

9.1.2.4 Bindungswinkel (deg)

O1-S1-N2	122.3(4)	C23-O3-Si1	124.7(7)
O1-S1-C1	105.2(5)	C17-N1-C9	113.8(7)
N2-S1-C1	111.5(4)	C22-N2-S1	123.7(6)
O1-S1-C8	108.5(4)	C2-C1-C6	120.0(10)
N2-S1-C8	105.5(4)	C2-C1-S1	121.6(9)
C1-S1-C8	102.1(5)	C6-C1-S1	118.5(7)
O3-Si1-C25	110.0(5)	C3-C2-C1	119.2(12)
O3-Si1-C26	108.5(6)	C3-C2-H2	120.4
C25-Si1-C26	111.8(8)	C1-C2-H2	120.4
O3-Si1-C24	107.3(6)	C4-C3-C2	122.6(12)
C25-Si1-C24	108.6(7)	C4-C3-H3	118.7
C26-Si1-C24	110.5(8)	C2-C3-H3	118.7
C15-O2-H2O	112(8)	C3-C4-C5	118.1(13)

C3-C4-C7	122.5(13)	C9-C14-C13	112.3(7)
C5-C4-C7	119.4(14)	C15-C14-C13	113.3(8)
C6-C5-C4	120.2(13)	C9-C14-H14	105.8
C6-C5-H5	119.9	C15-C14-H14	105.8
C4-C5-H5	119.9	C13-C14-H14	105.8
C5-C6-C1	119.9(11)	O2-C15-C14	111.1(8)
C5-C6-H6	120.0	O2-C15-C16	109.6(8)
C1-C6-H6	120.0	C14-C15-C16	109.8(8)
C4-C7-H7A	109.5	O2-C15-H15A	108.8
C4-C7-H7B	109.5	C14-C15-H15A	108.8
H7A-C7-H7B	109.5	C16-C15-H15A	108.8
C4-C7-H7C	109.5	C17-C16-C15	109.6(8)
H7A-C7-H7C	109.5	C17-C16-H16A	109.7
H7B-C7-H7C	109.5	C15-C16-H16A	109.7
C9-C8-S1	119.3(6)	C17-C16-H16B	109.7
C9-C8-H8A	107.5	C15-C16-H16B	109.7
S1-C8-H8A	107.5	H16A-C16-H16B	108.2
C9-C8-H8B	107.5	C16-C17-N1	111.3(8)
S1-C8-H8B	107.5	C16-C17-C18	113.0(9)
H8A-C8-H8B	107.0	N1-C17-C18	106.1(8)
N1-C9-C14	113.4(7)	C16-C17-H17	108.8
N1-C9-C8	104.5(7)	N1-C17-H17	108.8
C14-C9-C8	111.8(7)	C18-C17-H17	108.8
N1-C9-C10	110.4(7)	C19-C18-C17	114.4(10)
C14-C9-C10	109.8(7)	C19-C18-H18A	108.7
C8-C9-C10	106.4(7)	C17-C18-H18A	108.7
C11-C10-C9	113.6(8)	C19-C18-H18B	108.7
C11-C10-H10A	108.9	C17-C18-H18B	108.7
C9-C10-H10A	108.9	H18A-C18-H18B	107.6
C11-C10-H10B	108.9	C20-C19-C18	113.4(12)
C9-C10-H10B	108.9	C20-C19-H19A	108.9
H10A-C10-H10B	107.7	C18-C19-H19A	108.9
C10-C11-C12	111.3(9)	C20-C19-H19B	108.9
C10-C11-H11A	109.4	C18-C19-H19B	108.9
C12-C11-H11A	109.4	H19A-C19-H19B	107.7
C10-C11-H11B	109.4	C19-C20-C21	114.1(12)
C12-C11-H11B	109.4	C19-C20-H20A	108.7
H11A-C11-H11B	108.0	C21-C20-H20A	108.7
C13-C12-C11	112.1(9)	C19-C20-H20B	108.7
C13-C12-H12A	109.2	C21-C20-H20B	108.7
C11-C12-H12A	109.2	H20A-C20-H20B	107.6
C13-C12-H12B	109.2	C20-C21-H21A	109.5
C11-C12-H12B	109.2	C20-C21-H21B	109.5
H12A-C12-H12B	107.9	H21A-C21-H21B	109.5
C12-C13-C14	114.6(8)	C20-C21-H21C	109.5
C12-C13-H13A	108.6	H21A-C21-H21C	109.5
C14-C13-H13A	108.6	H21B-C21-H21C	109.5
C12-C13-H13B	108.6	N2-C22-C23	103.4(7)
C14-C13-H13B	108.6	N2-C22-C30	116.4(9)
H13A-C13-H13B	107.6	C23-C22-C30-	112.5(9)
C9-C14-C15	113.1(7)	N2-C22-H22-	108.1

C23-C22-H22-	108.1	H27B-C27-H27C	109.5
C30-C22-H22-	108.1	C26-C28-H28A	109.5
O3-C23-C22-	111.2(9)	C26-C28-H28B	109.5
O3-C23-H23A	109.4	H28A-C28-H28B	109.5
C22-C23-H23A	109.4	C26-C28-H28C	109.5
O3-C23-H23B	109.4	H28A-C28-H28C	109.5
C22-C23-H23B	109.4	H28B-C28-H28C	109.5
H23A-C23-H23B	108.0	C26-C29-H29A	109.5
Si1-C24-H24A	109.5	C26-C29-H29B	109.5
Si1-C24-H24B	109.5	H29A-C29-H29B	109.5
H24A-C24-H24B	109.5	C26-C29-H29C	109.5
Si1-C24-H24C	109.5	H29A-C29-H29C	109.5
H24A-C24-H24C	109.5	H29B-C29-H29C	109.5
H24B-C24-H24C	109.5	C32-C30-C22	113.1(11)
Si1-C25-H25A	109.5	C32-C30-C31	110.5(12)
Si1-C25-H25B	109.5	C22-C30-C31	111.4(10)
H25A-C25-H25B	109.5	C32-C30-H30	107.2
Si1-C25-H25C	109.5	C22-C30-H30	107.2
H25A-C25-H25C	109.5	C31-C30-H30	107.2
H25B-C25-H25C	109.5	C30-C31-H31A	109.5
C29-C26-C28	109.9(16)	C30-C31-H31B	109.5
C29-C26-C27	107.9(17)	H31A-C31-H31B	109.5
C28-C26-C27	116.2(15)	C30-C31-H31C	109.5
C29-C26-Si1	109.3(13)	H31A-C31-H31C	109.5
C28-C26-Si1	108.3(13)	H31B-C31-H31C	109.5
C27-C26-Si1	105.0(13)	C30-C32-H32A	109.5
C26-C27-H27A	109.5	C30-C32-H32B	109.5
C26-C27-H27B	109.5	H32A-C32-H32B	109.5
H27A-C27-H27B	109.5	C30-C32-H32C	109.5
C26-C27-H27C	109.5	H32A-C32-H32C	109.5
H27A-C27-H27C	109.5	H32B-C32-H32C	109.5

9.1.2.5 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	0.0363(11)	0.0431(15)	0.0439(13)	-0.022(14)	0.0164(10)	-0.004(12)
Si1	0.063(2)	0.072(3)	0.085(2)	0.011(2)	0.0065(18)	-0.025(2)
O1	0.055(4)	0.068(6)	0.066(5)	0.002(4)	0.028(4)	-0.009(4)
O2	0.086(5)	0.028(4)	0.074(5)	-0.006(4)	0.031(4)	0.004(4)
O3	0.073(5)	0.069(6)	0.066(5)	0.012(4)	-0.004(4)	-0.032(4)
N1	0.030(4)	0.024(5)	0.072(6)	-0.001(4)	0.029(4)	-0.004(3)
N2	0.042(4)	0.040(6)	0.050(5)	0.002(4)	0.012(4)	0.006(4)
C1	0.050(6)	0.042(7)	0.043(6)	0.001(5)	0.014(5)	0.016(5)
C2	0.068(7)	0.059(9)	0.071(8)	-0.006(7)	0.033(6)	0.019(6)
C3	0.079(7)	0.090(8)	0.077(7)	-0.006(7)	0.031(6)	0.034(6)
C4	0.100(7)	0.070(7)	0.049(6)	-0.014(6)	0.023(6)	0.025(6)
C5	0.116(11)	0.054(9)	0.049(7)	0.010(6)	0.017(7)	0.005(8)
C6	0.064(7)	0.034(7)	0.045(6)	-0.013(5)	0.010(5)	0.012(5)
C7	0.142(9)	0.088(8)	0.090(7)	-0.004(7)	0.039(7)	0.019(8)

C8	0.043(5)	0.032(5)	0.036(5)	0.001(5)	0.015(4)	0.006(5)
C9	0.048(5)	0.027(5)	0.040(5)	-0.004(4)	0.018(4)	0.001(4)
C10	0.068(7)	0.033(6)	0.051(6)	0.002(5)	0.029(5)	0.003(5)
C11	0.061(7)	0.065(9)	0.047(6)	-0.014(6)	0.009(5)	-0.001(6)
C12	0.048(6)	0.058(9)	0.088(9)	-0.017(7)	0.009(6)	-0.009(6)
C13	0.053(6)	0.046(7)	0.072(8)	-0.010(6)	0.025(6)	-0.020(5)
C14	0.030(5)	0.044(6)	0.044(6)	0.003(5)	0.016(4)	-0.002(4)
C15	0.061(6)	0.026(6)	0.060(7)	0.001(5)	0.022(5)	-0.002(5)
C16	0.052(6)	0.040(7)	0.069(7)	0.006(6)	0.022(5)	0.020(5)
C17	0.036(6)	0.058(8)	0.066(7)	-0.009(6)	0.026(5)	-0.005(5)
C18	0.056(7)	0.055(8)	0.120(10)	-0.005(8)	0.045(7)	0.011(6)
C19	0.074(9)	0.084(11)	0.154(14)	0.006(10)	0.056(9)	0.019(8)
C20	0.048(8)	0.157(17)	0.150(15)	0.035(13)	0.038(9)	0.027(9)
C21	0.077(10)	0.144(17)	0.142(14)	0.049(13)	0.034(10)	0.033(10)
C22	0.042(5)	0.040(6)	0.050(6)	0.008(6)	0.008(4)	0.004(5)
C23	0.055(6)	0.056(7)	0.071(7)	0.007(7)	0.006(5)	-0.015(6)
C24	0.148(15)	0.117(16)	0.099(12)	-0.017(11)	0.041(11)	-0.040(11)
C25	0.113(12)	0.092(13)	0.114(12)	0.023(10)	0.012(9)	-0.023(9)
C26	0.123(13)	0.079(13)	0.188(15)	-0.006(10)	0.063(13)	-0.057(10)
C27	0.157(11)	0.159(12)	0.184(12)	0.007(9)	0.029(8)	0.009(9)
C28	0.148(11)	0.170(12)	0.182(11)	-0.006(8)	0.077(9)	-0.003(8)
C29	0.145(11)	0.163(12)	0.218(12)	0.002(9)	0.071(9)	-0.007(9)
C30	0.073(8)	0.071(10)	0.056(7)	0.015(7)	-0.003(6)	-0.020(7)
C31	0.115(11)	0.140(17)	0.088(10)	-0.001(10)	0.059(9)	-0.043(10)
C32	0.147(14)	0.082(12)	0.092(11)	0.034(10)	0.005(10)	-0.027(10)

9.1.2.6 Torsionswinkel

C25-Si1-O3-C23	27.9(11)	N2-S1-C8-C9	39.8(8)
C26-Si1-O3-C23	-94.6(11)	C1-S1-C8-C9	156.5(7)
C24-Si1-O3-C23	145.9(10)	C17-N1-C9-C14	47.6(10)
O1-S1-N2-C22	-73.8(9)	C17-N1-C9-C8	169.7(8)
C1-S1-N2-C22	51.9(9)	C17-N1-C9-C10	-76.2(10)
C8-S1-N2-C22	161.9(8)	S1-C8-C9-N1	-72.2(8)
O1-S1-C1-C2	-2.8(9)	S1-C8-C9-C14	50.9(9)
N2-S1-C1-C2	-137.4(8)	S1-C8-C9-C10	170.9(6)
C8-S1-C1-C2	110.4(8)	N1-C9-C10-C11	-179.7(8)
O1-S1-C1-C6	176.4(8)	C14-C9-C10-C11	54.5(10)
N2-S1-C1-C6	41.8(9)	C8-C9-C10-C11	-66.8(10)
C8-S1-C1-C6	-70.4(8)	C9-C10-C11-C12	-55.8(12)
C6-C1-C2-C3	1.0(16)	C10-C11-C12-C13	52.7(12)
S1-C1-C2-C3	-179.8(9)	C11-C12-C13-C14	-50.6(13)
C1-C2-C3-C4	-0.5(19)	N1-C9-C14-C15	-44.3(10)
C2-C3-C4-C5	-0.6(19)	C8-C9-C14-C15	-162.3(7)
C2-C3-C4-C7	179.7(12)	C10-C9-C14-C15	79.8(9)
C3-C4-C5-C6	1.2(18)	N1-C9-C14-C13	-174.1(7)
C7-C4-C5-C6	-179.0(11)	C8-C9-C14-C13	68.0(9)
C4-C5-C6-C1	-0.8(17)	C10-C9-C14-C13	-50.0(10)
C2-C1-C6-C5	-0.3(15)	C12-C13-C14-C9	50.2(12)
S1-C1-C6-C5	-179.6(8)	C12-C13-C14-C15	-79.5(11)
O1-S1-C8-C9	-92.7(7)	C9-C14-C15-O2	-72.4(10)

C13-C14-C15-O2	56.9(11)
C9-C14-C15-C16	49.0(11)
C13-C14-C15-C16	178.3(8)
O2-C15-C16-C17	64.5(10)
C14-C15-C16-C17	-57.8(11)
C15-C16-C17-N1	62.0(11)
C15-C16-C17-C18	-178.8(9)
C9-N1-C17-C16	-57.4(11)
C9-N1-C17-C18	179.3(8)
C16-C17-C18-C19	64.8(14)
N1-C17-C18-C19	-173.0(11)
C17-C18-C19-C20	173.9(12)
C18-C19-C20-C21	-73.0(18)
S1-N2-C22-C23	-157.1(7)
S1-N2-C22-C30	79.0(11)
Si1-O3-C23-C22	-113.4(9)
N2-C22-C23-O3	170.3(8)
C30-C22-C23-O3	-63.3(13)
O3-Si1-C26-C29	177.3(13)
C25-Si1-C26-C29	55.8(17)
C24-Si1-C26-C29	-65.3(16)
O3-Si1-C26-C28	57.6(14)
C25-Si1-C26-C28	-63.9(13)
C24-Si1-C26-C28	175.0(12)
O3-Si1-C26-C27	-67.2(13)
C25-Si1-C26-C27	171.3(12)
C24-Si1-C26-C27	50.2(13)
N2-C22-C30-C32	39.0(14)
C23-C22-C30-C32	-80.0(12)
N2-C22-C30-C31	-86.2(12)
C23-C22-C30-C31	154.8(10)

9.2 Literatur

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [2] *Im Jahre 1965 erhielt R. B. Woodward den Nobelpreis der Chemie für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Naturstoffsynthesen.*
- [3] *Im Jahre 1990 erhielt E. J. Corey den Chemienobelpreis für seine Formulierung wichtiger Theorien und Entwicklungen von Methoden organischer Synthese.*
- [4] E. J. Corey, Cheng X. M., *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [5] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469-479.
- [6] R. J. Capon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 633-645.
- [7] M. Menna, E. Fattorusso, C. Imperatore, *Molecules* **2011**, 16, 8694-8732.
- [8] N. Shenkar, B. J. Swalla, *PLoS One* **2011**, 6, e20657.
- [9] E. W. Schmidt, M. S. Donia, J. A. McIntosh, W. F. Fricke, J. Ravel, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 295-304.
- [10] F. H. Kong, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3667-3668.
- [11] M. F. Raub, J. H. Cardellina, M. I. Choudhary, C. Z. Ni, J. Clardy, M. C. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3178-3180.
- [12] W. Sander, reefcolors.de, *Clavelina Picta*, Varadero (Kuba), **2007**.
- [13] M. Keough, The University of Melbourne, Faculty of Science Department of Zoology.
- [14] M. F. Raub, J. H. Cardellina, T. F. Spande, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2257-2260.
- [15] A. J. Blackman, C. P. Li, D. C. R. Hockless, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8645-8656.
- [16] C. P. Li, A. J. Blackman, *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1355-1361.
- [17] C. P. Li, A. J. Blackman, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 955-965.
- [18] J. F. Biard, S. Guyot, C. Roussakis, J. F. Verbist, J. Vercauteren, J. F. Weber, K. Boukef, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2691-2694.
- [19] M. P. Sauviat, J. Vercauteren, N. Grimaud, M. Juge, M. Nabil, J. Y. Petit, J. F. Biard, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 558-562.
- [20] M. Juge, N. Grimaud, J. F. Biard, M. P. Sauviat, M. Nabil, J. F. Verbist, J. Y. Petit, *Toxicon* **2001**, 39, 1231-1237.
- [21] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4583-4592.
- [22] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1205-1208.
- [23] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1473-1480.
- [24] C. Kibayashi, S. Aoyagi, H. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2059-2074.
- [25] S. M. Weinreb, *Accounts Chem. Res.* **2003**, 36, 59-65.
- [26] A. D. Patil, A. J. Freyer, R. Reichwein, B. Carte, L. B. Killmer, L. Faucette, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 363-364.
- [27] S. Dutta, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, K. S. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15004-15005.
- [28] H. H. Issa, J. Tanaka, R. Rachmat, A. Setiawan, A. Trianto, T. Higa, *Mar. Drugs* **2005**, 3, 78-83.
- [29] B. B. Snider, T. Liu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5630-5633.
- [30] J. F. Liu, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8263-8266.
- [31] G. A. Molander, M. Ronn, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5183-5187.
- [32] B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4599-4602.
- [33] S. Canesi, D. Bouchu, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4336-4338.
- [34] T. Arai, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5921-5924.
- [35] J. Liu, R. P. Hsung, S. D. Peters, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3989-3992.
- [36] J. J. Swidorski, J. Wang, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2006**, 8, 777.

- [37] J. S. Wang, J. J. Swidorski, N. Sydorenko, R. P. Hsung, H. A. Coverdale, J. M. Kuyava, J. Liu, *Heterocycles* **2006**, *70*, 423.
- [38] T. Shibuguchi, H. Mihara, A. Kuramochi, S. Sakuraba, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635-4637.
- [39] H. Mihara, T. Shibuguchi, A. Kuramochi, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Heterocycles* **2007**, *72*, 421-438.
- [40] A. C. Flick, M. J. A. Caballero, A. Padwa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1871.
- [41] A. C. Flick, M. J. A. Caballero, A. Padwa, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3643.
- [42] T. J. Donohoe, P. M. Brina, G. C. Hargaden, T. J. C. O’Riordan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6411.
- [43] G. Lapointe, K. Schenk, P. Renaud, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4774-4777.
- [44] S. M. Weinreb, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531.
- [45] L. Borjesson, I. Csoregh, C. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2989-2999.
- [46] T. Shibuguchi, Y. Fukuta, Y. Akachi, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539-9543.
- [47] T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743-7754.
- [48] A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564-4567.
- [49] X. M. Zhang, M. Wang, Y. Q. Tu, C. A. Fan, Y. J. Jiang, S. Y. Zhang, F. M. Zhang, *Synlett* **2008**, 2831-2835.
- [50] P. Vital, M. Hosseini, M. S. Shanmugham, C. H. Gotfredsen, P. Harris, D. Tanner, *Chem. Commun.* **2009**, 1888-1890.
- [51] T. Ito, L. E. Overman, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3272-3273.
- [52] M. Reggelin, J. Kuehl, J. P. Kaiser, P. Buehle, *Synthesis* **2006**, 2224-2232.
- [53] M. Reggelin, B. Junker, T. Heinrich, S. Slavik, P. Buhle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4023-4034.
- [54] M. Reggelin, S. Slavik, P. Buehle, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4081-4084.
- [55] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1-64.
- [56] M. Reggelin, H. Weinberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 444-446.
- [57] M. Reggelin, H. Weinberger, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *95*, 341-342.
- [58] D. F. Mierke, M. Reggelin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6365-6367.
- [59] L. R. Reddy, H.-J. Gais, C.-W. Woo, G. Raabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10427-10434.
- [60] M. Lejkowski, H.-J. Gais, P. Banerjee, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15378-15379.
- [61] A. Adrien, H.-J. Gais, F. Köhler, J. Runsink, G. Raabe, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2155-2158.
- [62] M. Reggelin, H. Weinberger, T. Heinrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1881-1886.
- [63] M. Reggelin, M. Gerlach, M. Vogt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1011-1031.
- [64] B. Junker, M. Reggelin, T. Heinrich, *Abstr. Am. Chem. Soc.* **2001**, 221.
- [65] B. Junker, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **2000**.
- [66] M. Reggelin, B. Junker, *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 1232-1239.
- [67] J. Kuehl, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2008**.
- [68] M. Reggelin, H. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6959-6962.
- [69] H. Weinberger, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1994**.
- [70] M. Gerlach, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1997**.

- [71] M. Reggelin, H. Weinberger, M. Gerlach, R. Welcker, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4765-4777.
- [72] P. Böhle, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2004**.
- [73] H. J. Gais, R. Hainz, H. Müller, P. R. Bruns, N. Giesen, G. Raabe, J. Runsink, S. Nienstedt, J. Decker, M. Schleusner, J. Hachtel, R. Loo, C. W. Woo, P. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3973-4009.
- [74] M. Vogt, *Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1997**.
- [75] R. Welcker, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1996**.
- [76] H. J. Gais, I. Erdelmeier, H. J. Lindner, J. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 938-939.
- [77] S. Slavik, *Dissertation, Technische Universität Darmstadt*, **2005**.
- [78] T. Heinrich, *Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*, **1999**.
- [79] M. Reggelin, T. Heinrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2883-2886.
- [80] R. Unckell, *Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, **2000**.
- [81] M. Stahl, *Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, **2000**.
- [82] S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183-186.
- [83] S. G. Davies, T. D. McCarthy, *Synlett* **1995**, 1995, 700-702.
- [84] S. D. Bull, S. G. Davies, S. Delgado-Ballester, G. Fenton, P. M. Kelly, A. D. Smith, *Synlett* **2000**, 1257-1260.
- [85] M. E. Bunnage, A. J. Burke, S. G. Davies, N. L. Millican, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3708-3715.
- [86] D. Mazeas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J. M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1383-1386.
- [87] D. Mazeas, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 909-912.
- [88] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.
- [89] B. M. Trost, J. B. Nielsen, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5432-5434.
- [90] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.
- [91] H. Kunzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1949-1952.
- [92] C. Delima, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Synlett* **1992**, 133-134.
- [93] G. Koebrich, *Chem. Ztg. Chem. App.* **1970**, *94*, 984.
- [94] F. Gerstmann, *Diplomarbeit, Technische Universität Darmstadt*, **2007**.
- [95] W. Chao, Y. R. Mahajan, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3815-3818.
- [96] F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.
- [97] R. F. Keyes, J. J. Carter, X. Zhang, Z. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 847-849.
- [98] M. Reggelin, H. Weinberger, V. Spohr, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1295-1306.
- [99] M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627-1634.
- [100] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.
- [101] Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329.
- [102] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87.
- [103] C. J. Borths, D. E. Carrera, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6746-6753.
- [104] J. Vesely, I. Ibrahim, R. Rios, G.-L. Zhao, Y. Xu, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193-2198.
- [105] H. Jiang, J. B. Nielsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068-9075.
- [106] J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127-5132.

-
- [107] S. S. Chow, M. Nevalainen, C. A. Evans, C. W. Johannes, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 277-280.
- [108] Y. Ohfuné, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1071-1074.
- [109] K. W. C. Poon, S. E. House, G. B. Dudley, *Synlett* **2005**, 2005, 3142-3144.
- [110] K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3923-3927.
- [111] P. Baillargeon, Y. L. Dory, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 3638-3645.
- [112] J. Vesely, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Cordova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 778-781.
- [113] T. Kercher, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 805-812.
- [114] J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 16-24.
- [115] M. M. Heaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2004-2008.
- [116] M. Reggelin, *Dissertation, Universität Kiel*, **1989**.
- [117] S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 2008, 3707-3738.
- [118] A. J. Burke, S. G. Davies, A. C. Garner, T. D. McCarthy, P. M. Roberts, A. D. Smith, H. Rodriguez-Solla, R. J. Vickers, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1387-1394.
- [119] G. E. Keck, S. F. McHardy, J. A. Murry, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6215-6218.
- [120] O. Labeeuw, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7107-7110.
- [121] P. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* **1999**, 3 ed., Wiley.
- [122] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Vol. 4.*, Thieme Stuttgart, **1995**.
- [123] B. Weiner, A. Baeza, T. Jerphagnon, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9473.
- [124] S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7764-7767.
- [125] M. J. Pouy, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11312.
- [126] L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8971-8983.
- [127] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 263-265.
- [128] R. Takeuchi, M. Kashio, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8647-8655.
- [129] R. Takeuchi, N. Ue, K. Tanabe, K. Yamashita, N. Shiga, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9525-9534.
- [130] A. Leitner, S. Shekhar, M. J. Pouy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15506-15514.
- [131] D. Markovic, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11680.
- [132] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426-2428.
- [133] C. Gnamm, G. Franck, N. Miller, T. Stork, K. Brödner, G. Helmchen, *Synthesis* **2008**, 2008, 3331-3350.
- [134] C. Gnamm, K. Brödner, C. M. Krauter, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10514-10532.
- [135] D. Yang, Y. Long, H. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4723-4726.
- [136] G. Helmchen, A. Dahnz, P. Duebon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675-691.
- [137] S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7652-7655.
- [138] D. R. Anton, R. H. Crabtree, *Organometallics* **1983**, 2, 621-627.
- [139] S. Chaffins, M. Brettreich, F. Wudl, *Synthesis* **2002**, 1191-1194.
- [140] R. H. Crabtree, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 135, 395-403.
- [141] M. Gärtner, R. Weihofen, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7605-7622.
- [142] K. Tissot-Croset, D. Polet, S. Gille, C. Hawner, A. Alexakis, *Synthesis* **2004**, 2586-2590.
- [143] K. K. W. Mak, *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1636-1640.

- [144] H. J. Schanz, M. A. Linseis, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763-2769.
- [145] M. T. Crimmins, A. C. DeBaillie, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4936-4937.
- [146] A. I. Hernandez, J. Balzarini, A. Karlsson, M. J. Camarasa, M. J. Perez-Perez, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4254-4263.
- [147] K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190-14191.
- [148] W. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5 ed., Elsevier Science, USA, **2003**.
- [149] J. H. Lee, S. Shin, J. Kang, S.-G. Lee, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7443-7446.
- [150] I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, G. Sanchez, G. Lopez, J. L. Serrano, L. Garcia, J. Perez, E. Perez, *Dalton Trans.* **2004**, 3970-3981.
- [151] A. Enzmann, M. Eckert, W. Ponikwar, K. Polborn, S. Schneiderbauer, M. Beller, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330-1340.
- [152] M. Gärtner, M. Jäkel, M. Achatz, C. Sonnenschein, O. Tverskoy, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2810-2813.
- [153] J. A. Raskatov, M. Jaekel, B. F. Straub, F. Rominger, G. Helmchen, *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 14314-14328.
- [154] A. E. Greene, M. A. Teixeira, E. Barreiro, A. Cruz, P. Crabbe, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2553-2564.
- [155] R. A. Ellison, E. R. Lukenbach, C. W. Chiu, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499-502.
- [156] F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia, *Synthesis* **1978**, 63-65.
- [157] E. W. Colvin, R. A. Raphael, J. A. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 858.
- [158] M. Bonin, J. Royer, D. S. Grierson, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569-1572.
- [159] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457-6458.
- [160] L. Birkofer, L. Erlenbach, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2383-2387.
- [161] L. Birkofer, E. Frankus, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 216-220.
- [162] Y.-F. Cai, L. Li, M.-X. Luo, K.-F. Yang, G.-Q. Lai, J.-X. Jiang, L.-W. Xu, *Chirality* **2011**, *23*, 397-403.
- [163] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99-102.
- [164] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
- [165] P. Tosatti, J. Horn, A. J. Campbell, D. House, A. Nelson, S. P. Marsden, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3153-3157.
- [166] C. S. Pak, E. Lee, G. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1523-1530.
- [167] G. A. Molander, P. J. Nichols, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6040-6043.
- [168] T. Shintou, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359-7367.
- [169] K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3741-3766.
- [170] D. L. Comins, C. A. Brooks, R. S. Al-awar, R. R. Goehring, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229-231.
- [171] N. Cramer, J. Juretschke, S. Laschat, A. Baro, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1397-1400.
- [172] N. Risch, M. Langhals, T. Hohberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4465-4468.
- [173] K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. Reddy, S. A. Defrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227-10238.
- [174] G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6260-6261.
- [175] D. Muroi, M. Mucedda, A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2373-2376.
- [176] P. Compain, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829-1846.
- [177] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- [178] F. X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

- [179] H. Suzuki, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3013-3015.
- [180] D. L. Wright, J. P. Schulte, M. A. Page, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1847-1850.
- [181] W. H. Pearson, A. Aponick, A. L. Dietz, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3533-3539.
- [182] V. Gracias, A. F. Gasiecki, J. D. Moore, I. Akritopoulou-Zanze, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8977-8980.
- [183] A. S. Edwards, R. A. J. Wybrow, C. Johnstone, H. Adams, J. P. A. Harrity, *Chem. Commun.* **2002**, 1542-1543.
- [184] Q. Yang, W. J. Xiao, Z. K. Yu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 871-874.
- [185] S. R. Baker, M. Cases, M. Keenan, R. A. Lewis, P. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2995-2999.
- [186] T. L. Suyama, W. H. Gerwick, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4541-4543.
- [187] S. P. Chavan, P. Sharma, R. Sivappa, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9301-9303.
- [188] N. Buschmann, A. Ruckert, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4325-4329.
- [189] S. Leuthäuser, D. Schwarz, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7195-7203.
- [190] T. Vorfalt, K.-J. Wannowius, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5533-5536.
- [191] D. Trauner, D. G. Churchill, S. J. Danishefsky, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2344-2351.
- [192] A. M. Belostotskii, E. Markevich, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3055-3063.
- [193] J. M. McIntosh, L. C. Matassa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4452-4457.
- [194] A. Kolocouris, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9428-9435.
- [195] T. Vorfalt, S. Leuthaeusser, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5191-5194.
- [196] L. H. Peeck, H. Plenio, *Organometallics* **2010**, 29, 2761-2766.
- [197] V. Sashuk, L. H. Peeck, H. Plenio, *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 3983-3993.
- [198] J. Barluenga, Francisco J. Fañanás, R. Sanz, José M. Ignacio, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 771-783.
- [199] S.-I. Murahashi, Y. Oda, T. Naota, T. Kuwabara, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1299-1302.
- [200] B. Schmidt, S. Krehl, E. Jablowski, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5119-5130.
- [201] B. R. Galan, K. P. Kalbarczyk, S. Szczepankiewicz, J. B. Keister, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1203-1206.
- [202] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4137-4140.
- [203] J. H. Cho, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2003**, 5, 531-533.
- [204] H. Wang, H. Matsushashi, B. D. Doan, S. N. Goodman, X. Ouyang, W. M. Clark, Jr., *Tetrahedron* **2009**, 65, 6291-6303.
- [205] K. McEleney, D. P. Allen, A. E. Holliday, C. M. Crudden, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2663-2666.
- [206] P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983-1987.
- [207] S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189.
- [208] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [209] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196.
- [210] K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3923-3927.
- [211] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 993.
- [212] R. E. Ireland, L. B. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899-2899.
- [213] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- [214] J. V. B. Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127-5132.
- [215] J. Tauchman, I. Cisarova, P. Stepnicka, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4276-4287.
- [216] D. Heseck, M. Toth, V. Krchnak, R. Fridman, S. Mobashery, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5848-5854.
- [217] B. R. Nelson, W. Hiller, A. Pollex, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4438-4441.

-
- [218] D. R. Deardorff, K. A. Savin, C. J. Justman, Z. E. Karanjawala, J. E. Sheppeck, D. C. Hager, N. Aydin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3616-3622.
- [219] X. Qian, A. Auffrant, A. Felouat, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402-10405.
- [220] J. Y. Zhang, C. Y. Xiong, J. F. Ying, W. Wang, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3115-3118.
- [221] J. Dauvergne, A. Polidori, C. Vénien-Bryan, B. Pucci, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2247-2250.
- [222] M. K. Sinha, O. Reany, M. Yefet, M. Botoshansky, E. Keinan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5589-5605.
- [223] T. D. Ashton, K. M. Aumann, S. P. Baker, C. H. Schiesser, P. J. Scammells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6779-6784.
- [224] I. Fernández, L. Muñoz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2548-2557.
- [225] M. Gärtner, S. Mader, K. Seehafer, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2072-2075.

Frank Michael Gerstmann
Am Rebstock 40
63128 Dietzenbach

Dietzenbach, den 21. Mai 2013

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Frank Michael Gerstmann



Frank Michael Gerstmann
Am Rebstock 40
63128 Dietzenbach

Dietzenbach, den 21. Mai 2013

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Frank Michael Gerstmann



Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Frank Michael Gerstmann
Geburtsdatum	8. Mai 1981
Geburtsort	Frankfurt am Main
Anschrift	Am Rebstock 40 63128 Dietzenbach
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

seit 11/2007	Promotion in Organischer Chemie Technische Universität Darmstadt Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie Arbeitskreis Prof. Dr. M. Reggelin „Studien zur enantioselektiven Totalsynthese der Cylindricine H und I“
02/2007 – 09/2007	Diplomarbeit in Organischer Chemie Technische Universität Darmstadt Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie Arbeitskreis Prof. Dr. M. Reggelin „Hochsubstituierte Azapolycyclen als Peptidmimetika“ Abschluss: Diplom-Ingenieur (Chemie)
10/2004 – 01/2007	Hauptstudium Chemie Technische Universität Darmstadt
09/2003 – 06/2004	Studium Chemie als Erasmus Stipendiat Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
10/2001 – 09/2003	Vordiplom Chemie Technische Universität Darmstadt
08/2000 – 06/2001	Zivildienst, Blutspendedienst Rotes Kreuz, Frankfurt am Main
06/2000	Abitur Heinrich-Mann-Schule Dietzenbach

Dietzenbach, den 21. Mai 2013